

THESIS

MARBURG

1965

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Über die Wirkung einiger differenter Antieckzematica auf die normale Meerschweinchenhaut

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Fritz Orth

aus Treysa

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Über die Wirkung einiger differenter Antieckzematica auf die normale Meerschweinchenhaut

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Fritz Orth

aus Treysa

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 14.12.1965

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. O.Braun-Falco

Referent: Dr. med. et Dr. rer. nat. K. Salfeld

Correferent: Prof. Dr. med. et Dr. med. dent. H.Heuser

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

I.	Einleitung und Problemstellung	1
II.	Versuchsanlage und Methodik	12
III.	Ergebnisse	15
	A. Teere	16
	B. Ichthyol und Tumenolammonium	26
	C. Farbstoffe	32
IV.	Diskussion der Ergebnisse	38
V.	Zusammenfassung	44
VI.	Abbildungen und Tabellen	46
VII.	Literaturverzeichnis	67



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung und Problemstellung

=====

Die Epidermisdicke ist das Resultat eines Gleichgewichtszustandes zwischen Verhornungsgeschwindigkeit und Proliferationskapazität der sich teilenden Zellen des Stratum Malpighii. Eine Akanthose kann somit durch vermehrte Zellteilung (Proliferationsakanthose), verringerte Verhornungsgeschwindigkeit bzw. größere Retention des Hornmaterials oder beides (Retentionsakanthose) erfolgen. RIEHL bezeichnete die Akanthose als ein hypertrophisches Wachstum des Stratum germinativum mit Zunahme der Zellgröße und Zellzahl ³⁶. Bei der Proliferationsakanthose fand BERRES stets eine Vermehrung der Zellagen ²⁻⁴. HEITE u. ULRICH sahen nach Röntgenbestrahlung eine durch verlangsamten Zellabbau bei normaler Zellproliferation entstehende Retentionsakanthose ²⁰. PINKUS ³⁵ beobachtete etwa 47 Stunden nach Entfernung aller Hornlagen mit der Tesa-Film-Abrissmethode (WOLF ⁵⁴) verstärkte mitotische Aktivität im vitalen Anteil der Epidermis, wobei das Stratum basale und Stratum spinosum zu gleichen Teilen daran beteiligt waren.

Die Fähigkeit der Epidermis, sich unter dem Einfluß gewisser, auf die Haut aufgetragener Stoffe, unter luftabschließenden Maßnahmen (HEITE u. Mitarb.) oder nach Röntgenstrahlen zu verdicken, bildet die Grundlage des Akanthosetestes. Das Prinzip des Akanthosetestes, der in den letzten Jahren mehrfach zur Prüfung von Externa auf ihre Hautverträglichkeit herangezogen wurde (HEITE, SCHAAF und GROSS, JADASSOHN u. Mitarb. u.a.) ist schon seit langem bekannt, wenngleich erst SCHAAF und GROSS ³⁹ 1953 das Testverfahren, den sog.

Akanthosetest, inauguriert haben. Bei diesem Testverfahren wird die Epidermisbreite der behandelten Seite mit der Vergleichsseite, die unbehandelt bleibt, in Beziehung gesetzt. Exakte Rechts-Linksversuche, d.h. die Verwendung genau gegenüberliegender Hautareale sind Voraussetzung für die Gewinnung vergleichbarer Ergebnisse. Alle Reize (Entfernen der Haare, Aufbringen und Verreiben der einzelnen Stoffe), die außer der reinen Medikamentenwirkung auf der behandelten Seite auftreten, müssen auch auf der unbehandelten Seite wirksam werden. Als Testobjekt geeignet erscheint das Meerschweinchen, da hier die Haarzyklus-abhängigen Dickenunterschiede der Epidermis keine Fehlermöglichkeit in sich bergen, und zum anderen eine Übertragbarkeit derartiger tierexperimentell gewonnener Ergebnisse auf die Verhältnisse beim Menschen in bestimmten Grenzen möglich sein dürfte (JADASSOHN²⁷). Auch die Rattenhaut und die Meerschweinchenzitze sind gelegentlich als Versuchsobjekt herangezogen worden.

SCHAAF und GROSS beurteilen den Akanthosetest folgendermaßen: "Die experimentellen Ergebnisse stehen mit den klinischen Erfahrungen hinsichtlich Verträglichkeit der untersuchten Rohstoffe und Rohstoffmischungen in einer solchen Übereinstimmung, daß mit der ausgearbeiteten Methode durch systematische Versuche am Meerschweinchen die Prüfung der Hautdifferenz von Salbenstoffen erweitert werden kann⁴⁰". VONKENNEL hält den Akanthosetest zur Prüfung von Salben und Grundstoffen der kosmetischen Industrie ebenfalls für geeignet⁴⁹⁻⁵¹. VONKENNEL konnte weiter zeigen, daß sich der Akanthosetest für die gleichen Substanzen bei der tierischen und menschlichen Haut analog verhält⁵¹.

Der Aussagewert der Akanthose und des Akanthosetestes ist nach einer kritischen Betrachtung von OBERSTE-LEHN und Mitarb. in Zweifel gezogen worden ³². Sie fanden nach Applikation von Kupfer-Sulfat-Salbe einen Akanthosfaktor von 1,01, SCHAAF und GROSS dagegen von 4,0. Übereinstimmend mit diesem Akanthosfaktor konnten OBERSTE-LEHN und Mitarb. ³² - wie vor ihnen SINGELMANN ⁴³ - eine Zunahme der epidermalen Zellagen nicht nachweisen entgegen den Befunden von BERRER ²⁻⁴. Ebenso ist nach ihren Angaben die Mitosezahl (Dustin Reaktion) nicht erhöht, wie BRUN, BUJARD und JADASSOHN (1955, 1956 und 1957) ⁶⁻⁸, BUJARD, BRUN und JADASSOHN (1955 und 1957) ^{13, 14}, BUJARD, JADASSOHN und PAILLARD ¹², BUJARD, BRUN, JADASSOHN, CHERBULICZ, PAILLARD und GAUDIN ¹⁰, BUJARD, BRUN, FIRMENICH, PAILLARD und GAUDIN ¹¹, JADASSOHN, BUJARD, FIRMENICH und ISLER ²⁸ u.a. festgestellt haben.

In einer ebenso kritischen wie umsichtigen Stellungnahme entkräftete HEITE und Mitarbeiter die geäußerten Bedenken und zeigten ausführlich auf, unter welchen Versuchsbedingungen dem Akanthosetest ein echter Aussagewert zukommt. HEITE und RITTER geben an, daß die Schnittrichtung senkrecht zur Haarlinie vorteilhafter, aber nicht unbedingt erforderlich ist. Die Autoren geben weiterhin Hinweise zur Anzahl der Messungen (25 Meßpunkte sind ausreichend) und zur Verhinderung der Kompression während der Sezierungen. Außerdem weisen sie auf unbedingte Verhinderung der Schrumpfung während der Fixierung des Präparates hin (Präparate werden auf Pappe geklebt) ²². Weitere Fehler können bei der Auswahl der Meßstellen sowie bei der Messung selbst liegen. Auch die konstante Dosierung der einzelnen Medikamente kann Schwierigkeiten bereiten ¹⁹.

HONDARA beobachtete schon um die Jahrhundertwende, daß Chrysarobin eine starke Akanthose hervorruft ²³. Von JADASSOHN durchgeführte Untersuchungen bestätigen die Akanthosewirkung des Chrysarobins. Danach zeigten sich Hyperkeratose und Entzündungserscheinungen ²⁷. GAUDIN zeigte darüberhinaus, daß beispielsweise die Trägersubstanz des Chrysarobins, die gelbe Vaseline, ebenso eine Epidermisverbreiterung ohne vorausgehende Entzündung hervorruft. Durch Applikation konnte er eine Verstärkung der Mitoseaktivität nachweisen. GAUDIN wies weiterhin nach, daß nur durch Reiben eine Verbreiterung der Epidermis und eine Erhöhung der Mitosezahl bewirkt werden kann ¹⁶.

SCHAAF und GROSS ³⁹⁻⁴¹ sowie BERRES ^{2 - 4} prüften in größerem Umfange Salbengrundlagen, organische Säuren und Alkohole sowie Sexualhormone auf ihre akanthogene Wirkung auf die Meerschweinchenhaut, wobei sie als Testobjekt Meerschweinchenflanke und Zitzenhaut wählten. Die Epidermisbreite wurde von ihnen nicht wie bei GAUDIN quantitativ schätzend festgestellt, sondern okkularmikrometrisch gemessen und vielfach als Akanthosfaktor angegeben. Alle von diesen Autoren untersuchten Substanzen verursachten eine Akanthose, die sich in den meisten Fällen parallel zum Irritationseffekt des applizierten Stoffes verhielt.

STUDER und FREY ⁴⁷ konnten durch Vitamin A in einer Dosierung von 40 000 Einheiten i.m. eine Akanthose der Rattenepidermis erzeugen, die durch lokal appliziertes Cortison rückgängig gemacht oder unterdrückt werden konnte. Vitamin A (in Sesamöl) erzeugt nach lokaler Verabreichung auf der Haut eine Akanthose, gelegentlich eine parakeratotische Verhornung (BERN, ELIAS, PICKET,

POWERS und HARKNESS, SABELLA und Mitarb. ^{1, 37}). Weibliche Sexualhormone (Östron und Stilböstrol) rufen an der männlichen Meerschweinchenzitze eine besonders starke Akanthose hervor (JADASSOHN, UELINGER und FIERZ ²⁶). Nach 30-tägiger Behandlung zeigte sich die Meerschweinchenzitze um das Dreifache verlängert.

BUJARD, BRUN und JADASSOHN prüften später den zeitlichen Ablauf der Akanthose in Abhängigkeit von der Applikationsweise der zu testenden Substanzen. Während bei einer einmaligen Applikation von Östrogen auf die Zitze des männlichen Meerschweinchens die Epidermisverbreiterung am 10. Tag ihren Höhepunkt erreichte und nach 200 Tagen noch nachweisbar war, erzeugte Euruca-Säure bei einmaliger Applikation nur eine vorübergehende Akanthose von geringer Intensität mit dem Höhepunkt am 2. Tag. Die Epidermisverbreiterung hatte sich nach 10 Tagen vollständig zurückgebildet. Bei Applikation von Euruca-Säure (5 % in Athenol) auf die Meerschweinchenflanke über einen Zeitraum von 80 Tagen nahm die Akanthose nur in den ersten 10 Tagen zu (Höhepunkt am 10. Tag) und blieb dann über die gesamte Versuchsdauer in gleicher Stärke bestehen ^{13, 14}. Auch eine achtmalige in täglichem Abstand durchgeführte Applikation eines Myristinisopropylesters oder Cethylalkohol enthaltenden Salbe führte zu einer Akanthose, die am 10. Tag am stärksten war. Bei der Prüfung von Grundsubstanzen der Parfümerie (aliphatische Alkohole, Aldehyde und Kohlenwasserstoffe) stellten BRUN und Mitarb. fest, daß die Stärke der Akanthose auch von der Herstellungsart einer Salbe abhängen kann (Alkohol puriss. oder techn. Vibro-Mischer oder Romix ⁷). Silikon D 200 und verschiedene andere flüssige und salbenförmige Silikone besitzen als Trägersubstanzen eine große Hautindifferenz (SCHAAF und GROSS ⁴⁰). Auch FLEGEL ¹⁵ und HUSSONG ²⁴ fanden gute therapeutische Effekte mit Zusätzen von Medikamenten in silikonhaltigen Grundlagen bei akuten und subakuten Dermatosen.

HEITE und KOCH versuchten die sich unter einer luftdichten Kapsel entwickelnde Akanthose zu standardisieren und zur vergleichenden Prüfung von Salben zu verwenden. Es zeigte sich aber, daß die Kapselakanthose zu wenig ausgeprägt war, um mit der durch Salben entstandenen Epidermisverbreiterung vergleichbar zu sein. Außerdem war ein augenfälliges Absinken der Mitoserate zu erkennen (Retentionsakanthose ²¹).

In neuerer Zeit sind vornehmlich Untersuchungen in umgekehrter Richtung vorgenommen worden, d.h. man prüfte die Wirkung von Arzneimitteln auf die bereits akanthotisch veränderte Haut. HEITE und ROMMEL untersuchten die Wirkung von Hydrocortison auf die Meer-schweinchenhaut und stellten eine akanthosehemmende Wirkung fest. Hydrocortison (Handelspräparat Ficortvil) wurde epi- und subcutan appliziert, wobei die subcutane Applikation die größere Wirkung zeigte. Prednisolonsalbe hatte jedoch bei starken akanthotischen Reizen, hervorgerufen durch Röntgenstrahlen, keine Wirkung. Salben-akanthose wurde dagegen durch Prednisolonsalbe gemindert ¹⁸. JADASSOHN ²⁷ und DE WECK-BRUN ⁵² konnten an der akanthotischen Zitzen- und Flankenhaut nachweisen, daß sie einen gewissen Schutz gegen indifferente Stoffe, z.B. Dinitrochlorobenzol u.a. bietet. Nach vorhergegangener Sensibilisierung jedoch traten ekzematöse Veränderungen auf.

Die Epidermis erneuert sich ständig durch Zellwachstum und Differenzierungsprozesse, die mit einer erhöhten Energiegewinnung der Zelle einhergeht ²⁹. In histo-chemischen Untersuchungen konnte BRAUN-FALCO beispielsweise die Bernsteinsäuredehydrogenase bei akanthotisch veränderter Haut erhöht finden. Ebenso waren unspezifische Esterasen im Bereich der gesamten psoriatischen Hornschicht erhöht nachweisbar. Durch Behandlung mit

Triamcinolon wurden Bernsteinsäuredehydrogenase und Esterasenaktivität gemindert ⁵. Es scheint, als ob der Grad der Akanthose von einer Aktivierung oder Hemmung bestimmter Enzyme abhinge (akanthotische oder antiakanthotische Wirkung). Auch sprechen in dieser Hinsicht die histologischen Befunde von STEIGLEDER ⁴⁴⁻⁴⁶, zum anderen aber - und dies in besonderem Maße - die von WERLE gefundenen Akanthoseverminderungen durch Enzyminhibitoren. WERLE führte mit einigen Enzyminhibitoren in Salbengrundlagen in so geringer Konzentration, daß sie keinen toxischen Effekt zeigten, eine Verminderung der Epidermisbreite herbei. Die stärkste Wirkung zeigten solche Enzyminhibitoren, die das Cystochromsystem hemmen, wie auch solche, die die Sulfhydrylgruppe der verschiedenen Fermente blockieren. Er bestätigte weiter, daß Enzyminhibitoren wie Natriumfluorid, Kalium-Cyanid und Malonsäure die Mitoseaktivität der Epithelzellen und Haarfollikel stark hemmen ⁵³.

Ob auch die in der dermatologischen Praxis üblichen differenten Externa, wie Tumenol, Steinkohlenteer, Birkenholzteer u.a., deren glykolysehemmende Wirkung bekannt ist (SALFELD ³⁸), auch akanthotisch wirksam sind, sollte im Tierversuch untersucht werden.

Es wurden folgende Stoffe geprüft:

Steinkohlenteer
Buchenholzteer
Birkenholzteer
Ichthyol
Tumenolammonium
Brillantgrün
Pyoktanin

Unter Teeren versteht man braune bis schwarze, mehr oder weniger dicke Flüssigkeiten mit eigentümlichem Geruch, die bei trockener Destillation von Steinkohle bzw. Holz entstehen. Sie stellen ein kompliziertes Gemisch aus neutralen, sauren und basischen organischen Stoffen dar. Steinkohlenteer dient als Ausgangsprodukt vieler synthetischer Arzneimittel.

Die Holzzeere enthalten Phenole, aromatische Kohlenwasserstoffe, geringe Mengen niederer Fettsäuren, besonders Essigsäure (ein wässriger Auszug reagiert daher sauer). Man unterscheidet zwischen Nadel- und Laubholzteeren, die in ihrer Wirkung verschieden sind. Nadelholzzeere führen eher zu einer Sensibilisierung der Haut als Laubholzzeere. In unverdünntem Zustand verursachen Holzzeere auf der Haut Reizungen, die bis zur Entzündung mit ödematöser Schwellung führen können. Birken- und Buchenholzzeer sind löslich in absolutem Alkohol, Fetten und Ölen. Sie finden Anwendung in 2 - 10 %iger Salbe und in alkoholischer Lösung 9,17,31 .

Der Steinkohlenteer besteht aus folgenden Fraktionen:

Siedepunkt

- von 70-160° Leichtöle (Benzol, Toluol, Cumarole, Pyridinbasen)
- von 150-220° Mittelöle (Naphthalin, Pyridinbasen, Phenole, Kresole)
- von 220-260° Schweröle (Kresole, Naphthalin, Chinolin u.a. fl.u.feste Kohlenwasserstoffe)
- von 260-400° Anthracenöle (Grünöl, Karbolineum)

Auf die Haut gebracht werden Leichtöle meist erscheinungsfrei toleriert. Von den Mittelölen ruft das Naphthalin Erytheme und papulöse Exantheme (Dermatitis) hervor. Pyridine haben giftige Eigenschaften. Die Kresole im Schweröl bewirken Brennen, Rötung, Kribbeln, Ecchymosen und Verätzungen der Epidermis. Ebenso das Grünöl im Antracenöl ³⁴.

Steinkohlenteer wird in der Dermatologie verdünnt und unverdünnt bei chronisch infiltrativen Erkrankungen wie Ekzema vulgare, Neurodermitis diffusa, Neurodermitis circumscripta, Psoriasis vulgaris, Lichen ruber und verschiedenen Mykosen verwendet. Die Phenole des Teeres sollen für die anaesthesierende und juckreizstillende sowie antimykotische Wirkung des Teeres verantwortlich sein. Die Kohlenwasserstoffe der Benzol-Naphthalin- und Antracenreihe sowie die Schweröle üben eine anti-ekzematische Wirkung aus.

UNNA spricht den Kohlenwasserstoffen einen keratoplastischen Effekt und den Phenolen antibakterielle, anaesthesierende Wirkung zu ⁴⁸. SIEMENS bezeichnet den Steinkohlenteer als das beste Antiektzematikum ⁴².

Ichthyol ist ein schwefelhaltiger öliger Teer, der bei trockener Destillation von Schiefern, die fossile Fischreste enthalten, entsteht. Durch die Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure entsteht Sulfoichthammolsäure, deren Ammoniumverbindung das Ichthyol ist. Der Schwefel liegt in folgenden Formen vor:
Alkylsulfonsäure ($R.SO_3H$), Alkylsulfinsäure ($R.SO_2H$) und Alkylsulfid ($R.S.R.$). Durch Sulfonierung und Salzbildung wird die Wasserlöslichkeit erhöht, und

das Ichthyol bekommt Nätzmitteleigenschaft. Es ist oberflächenaktiv und läßt sich beliebig mit Wasser und Glycerin mischen. Das Ichthyol enthält außerdem Östrogene 9, 17, 31.

Ichthyol wirkt antiseptisch und übt eine milde Reizung auf die betreffenden behandelten Gebiete aus. Die verschiedenen äußerlichen Ichthyolpräparate sind besonders bei den einfachen trockenen und nicht ekzematisierenden Mykosen und beim seborrhoischen Ekzem indiziert. Innerliche Ichthyolgaben scheinen die Talgsekretion zu hemmen und verringern in der Regel die Hautdurchblutung. Sie werden daher bei Akne, Rosacea, Pernionen, Akrozyanose und Erythrocyanosis crur. puell. angewendet ²⁵.

Tumenol ist ein dem Ichthyol nahe verwandtes Präparat. Es ist schwefelhaltig und liegt hier als Ammonium-Verbindung vor. Es ist eine dunkelbraune, dicke Flüssigkeit, die leicht in Wasser löslich ist. Das Anwendungsgebiet entspricht weitgehend dem des Ichthyols.

Triphenylmethanfarbstoffe

Die Gruppe dieser Farbstoffe leitet sich vom Triphenylmethan ab. Die verschiedenen Farbstoffe kommen durch Einführung von Aminogruppen in den Phenylrest des Triphenylmethan zustände. Gentianaviolett ist ein Abkömmling des Para-Rosalinin. Gentianaviolett selbst ist ein Gemisch von Penta- und Hexamethylpararosalininchlorid (Greifswalder Mischung). Es entfaltet eine baktericide Wirkung auf grampositive Bakterien.

Es wirkt besonders auf Staphylokokken, Pseudomonas aeruginosa, B. pyocyaneus und Corynebacterium diphtheriae.

Brillantgrün gehört auch in diese Gruppe. Es tötet Staphylokokken noch in einer Verdünnung von 1 : 10 Millionen. Seine Wirkung wird durch Eiweißanwesenheit stark reduziert. Es ist jedoch bei Serumgegenwart noch in einer Verdünnung von 1 : 30 000 bactericid. Man verwendet Brillantgrün in 1 - 2 %iger wässriger oder alkoholischer Lösung.

In höheren Konzentrationen wirkt es toxisch 9,17,31.

PAETZOLD prüfte in Reihenverdünnungstests die Hemmung von 20 Staphylokokkenstämmen durch Farbstoffe. Brillantgrün zeigte die stärkste Wirkung, dichtgefolgt von Gentianaviolett. Die absoluten Hemmwerte lagen bei einer Verdünnung von 1 : 80 000 bis 1 : 25 000. Alle diese Hemmungsgrenzen liegen noch weit unter den üblichen therapeutischen Konzentrationen von 1 - 2 %. Mittels Blättchentest wurden 200 weitere Staphylokokkenstämmen geprüft. Bei einer Konzentration von 25 Gamma Farbstoff pro Blättchen zeigten sich gegenüber Brillantgrün und Gentianaviolett in über 90 % gut empfindliche Stämme 33.

Neben dem bactericiden Effekt der Farbstofflösungen steht die geringgradige adstringierende Wirkung im Vordergrund. Farbstoffe kommen daher in erster Linie bei bakteriell überlagerten, mit Entzündung und Exsudation einhergehenden Dermatosen, wie nummulären, paratraumatischen und varikösen Ekzemen zur Anwendung.

II Versuchsanlage und Methodik

1. Versuchsanordnung

Für jeden Versuch wurden jeweils 3 Meerschweinchen männlichen oder weiblichen Geschlechtes verwandt. In 2 Vorversuchen mit reinem Steinkohlenteer sind die Versuchsbedingungen erarbeitet worden. An beiden Flanken der Tiere wurden die Haare mit einer elektrischen Haarschneidemaschine auf einer Fläche von etwa 6 x 6 cm entfernt. Um beim Entfernen der Haare aufgetretene Reize abklingen zu lassen, erfolgte 24 Stunden später die erste Applikation auf der Flankenhaut und dann in täglichen Abständen über 8 Tage lang jeweils eine weitere Applikation. Während der Versuchszeit wurden die Tiere in Einzelkäfigen gehalten und erhielten Normalfutter (Altromin, Zusatzfutter: Rüben).

Die zu prüfenden Substanzen wurden in allen Versuchen auf die rechte Flanke der Tiere gebracht. Die zähflüssigen Stoffe sind mit dem Zeigefinger, der durch einen Fingerling geschützt war, mit mäßigem Druck auf einer ca. 3 x 3 cm großen Fläche 1/2 Minute lang eingerieben worden. Entsprechend wurde ein gleich großes, der rechten Seite genau gegenüberliegendes Hautareal nur mit dem Fingerling behandelt und diente als Kontrollwert. Die flüssigen Medikamente konnten vorteilhafter mit einem Wattebausch unter sonst gleichen Bedingungen aufgetragen werden. Die Menge der aufgetragenen Substanzen betrug bei den zähflüssigen Stoffen ca. 1/2 g. Bei den flüssigen Stoffen war sie nicht eindeutig bestimmbar, da große Mengen durch den verwendeten Wattebausch zurückgehalten wurden.

Die Entnahme der Hautstücke aus den Flanken erfolgte bei Steinkohlenteer am 2., 4., 9., 16. und 30.V.Tg. und bei den übrigen Substanzen am 2., 4., 9., 11. und 16. Versuchstag, nachdem die Tiere durch Nackenschlag getötet worden waren.

2. Methodik

Herstellung der Präparate und Messen der Akanthose erfolgte nach der von HEITE angegebenen Methode⁽¹⁸⁻²²⁾. Bei der Herstellung der Schnitte wurde der größte Wert auf die senkrecht zur Epidermisoberfläche zu führende Schnitttrichtung gelegt. Aus verschiedenen Teilen jedes excedierten Hautstückes wurden vier Schnitte senkrecht zur Haarrichtung mit normierter Messerstellung angefertigt. Ihre Dicke betrug 5 μ . Histologische Untersuchungen und Messungen der Epidermisdicke wurden an H.-E. gefärbten Präparaten vorgenommen. An jedem Schnitt erfolgten 10 Messungen über die ganze Breite des Präparates verteilt. Es lagen somit 40 Messungen, angegeben in willkürlichen Mikrometereinheiten von jeder Hautprobe vor, deren Mittelwert das Ergebnis der Dickenmessung dieses Hautstückes war.

Um eine möglichst geringe Schrumpfung zu gewährleisten, wurden die Hautstücke auf Pappe aufgeklebt, in einer 10%-igen Formalin-Lösung fixiert und nach folgendem Zeitplan weiterbehandelt:

- | | | | | |
|---------|--|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 1. Tag: | Alkohol 60 % | 3 Std. | Alkohol 70 % | 3 Std. |
| | Alkohol 80 % | 3 Std. | Alkohol 90 % | üb.Nacht |
| 2. Tag: | Alkohol 96 % (I) | 3 Std. | | |
| | Alkohol 96 % (II) | 3 Std. | | |
| | Alkohol 100 % | 3 Std. | | |
| | Methylbenzoat(I) | 3 Std. | | |
| | Methylbenzoat(II) | 3 Std. | | |
| | Methylbenzoat(III) | üb.Nacht | | |
| 3. Tag: | Benzol 10 Min., Benzolparaffin 20 Min., weiches Paraffin I | 3 Std., weiches Paraffin II | 3 Std., hartes Paraffin I | 3 Std., hartes Paraffin II |
| | | | | 3 Std. |

Einbettung des Gewebestückes in genau senkrechter Stellung.

Zur Ermittlung der Epidermisbreite wurde der kürzeste Abstand zwischen Strat. basale und Strat. granulosum gemessen. Das Strat. corneum war bei einem großen Teil der Präparate vom Strat. granulosum gelöst. Gemessen wurde mit Zeiss -Okular - Mikrometer an willkürlich gewählten Stellen, die jedoch nicht in unmittelbarer Nähe der Haarfollikel lagen. OBERSTE-LEHN und WIEMANN führen an, daß bei rechtwinklig zu den Haarreihen geführten Schnitten die Haarfollikel mehr oder weniger in ihrer Länge angeschnitten werden. Dadurch kann ein Bild zapfenartiger Ausbuchtungen des Epithels entstehen ³². Die Verbreiterung der Epidermis wird als Faktor(Akanthose-Faktor) angegeben, der das Verhältnis der durchschnittlichen Breite der Epidermis des Strat. basale bis einschließlich Strat granulosum der behandelten zur unbehandelten Seite wiedergibt.

Bei der histologischen Untersuchung wurde besonders auf die extra- und intrazellulären Veränderungen in den einzelnen Epidermisschichten geachtet. Es sollte weiterhin untersucht werden, inwieweit die Epidermisverbreiterung auf einer Quellung oder Zellvermehrung beruht. Es wurde besonderes Augenmerk auf entzündliche Veränderungen, wie Gefäßerweiterungen, Ödem- und Infiltratbildung und Zellvermehrung in der Cutis und Subcutis gelegt.

III. Ergebnisse

=====

Vorweg soll die Auswertung des histologischen Befundes der Kontrollseiten summarisch erfolgen, weil die nur mit dem Fingerling bzw. mit dem Wattebausch behandelten Seiten insgesamt ein ähnliches Bild zeigen.

Das histologische Bild der Kontrollseiten entspricht fast dem der normalen Meerschweinchen-epidermis. In machen Fällen scheint jedoch bei einer starken Akanthose der behandelten Seite eine geringe Verbreiterung der Kontrollseite vorzuliegen.

Das Strat. corneum besteht aus einer kernlosen, lockergeschichteten Substanz mit größeren und kleineren Hohlräumen. Direkt im Anschluß an das Strat. granulosum ist die Struktur oft dichter.

In vielen Fällen ist das Strat. corneum vom Strat. granulosum abgetrennt oder überhaupt nicht vorhanden (Artefakt).

Das Strat. granulosum besteht im allgemeinen aus 1 - 2 Zellagen. Die Zellgrenzen sind deutlich zu erkennen. Die Zellen sind abgeplattet, die Kerne kräftig gefärbt und gut erkennbar. Granula sind stellenweise nestartig gehäuft. Größe und Farbintensität der Granula sind Schwankungen unterworfen.

Das Strat. spinosum hat meist 2 - 3 Zellagen. Die Zellen sind scharf begrenzt und die Intracellularräume teilweise sichtbar. Die Zellkerne sind mittelständig und in den unteren Zellagen rund. Sie platten sich

deutlich zum Strat. granulosum hin ab. Vereinzelt kommen Mitosen vor. Zellen mit schmalen sichelförmigen perinucleären Vakuolen liegen unregelmäßig im Gewebe verteilt. Ihre Häufigkeit nimmt im Strat. basale noch etwas zu.

Das Strat. basale weist eine Zellschicht auf. Die Zellgrenzen sind gut sichtbar und die Kerne kräftig gefärbt. Sie haben meist eine schmale längliche Form und stehen mit den Polen senkrecht zum Korium. Einzelne Mitosen sind sichtbar. Die Melaninablagerung ist unterschiedlich stark. Melanocyten sind in unregelmäßigen Abständen im Strat. basale zu erkennen. Die Grenze zum Korium hin ist scharf.

Das Korium besteht zum größten Teil aus typischer Bindegewebsstruktur, wobei die Gewebsdichte und der Kernreichtum an der Grenze zum Strat. basale am größten ist. Die Kerne sind rund oder spindelförmig und kräftig gefärbt. Ihre Form hängt von der Schnitterichtung ab. Die Gefäße und die Hautanhangsgebilde zeigen keine Veränderungen. Um die Follikelostien erscheint die Epidermis breiter als sonst.

A. Teere

=====

1. Steinkohlenteer

a) Makroskopische Beobachtungen

Bis zum 7. Versuchstag treten keine Veränderungen an den behandelten Hautarealen auf. Am 8. Versuchstag jedoch machen alle sechs verbliebenen Tiere einen kranken

Eindruck und am 9. Versuchstag werden bei diesen Meerschweinchen Gewichtsverluste festgestellt (s. Tabelle 1). Die Erkrankung der Tiere ist evtl. auf eine Intoxikation mit Steinkohlenteer zurückzuführen. Der Gesundheitszustand der verbliebenen Meerschweinchen bessert sich etwa um den 15. Versuchstag, also 7 Tage nach der letzten Applikation.

Nach etwa 10 Tagen ist der größte Teil der mit Teer bestrichenen Flanken enthaart und es kommt zur Schuppenbildung. Nach 16 Tagen sind die behandelten Flanken abgeheilt und nach 30 Tagen wieder vollständig behaart.

Tabelle 1

1. Versuchsreihe	9. V.-Tg.	16. v.-Tg.	30 V.-Tg.
Tier A	- 60 g	-	-
Tier B	-170 g	- 170 g	-
Tier C	- 90 g	- 150 g	- 70 g
2. Versuchsreihe			
Tier A	- 70 g	-	-
Tier B	-130 g	- 140 g	-
Tier C	- 80 g	- 80 g	- 80 g

Die in der Tabelle fehlenden Werte konnten nicht ermittelt werden, weil diese Tiere am 9. bzw. am 16. Versuchstag zur Hautentnahme getötet wurden.

b) Mikroskopische Beobachtungen.

2. Versuchstag:

Histologisch sind keine beachtenswerten Veränderungen festzustellen.

4. Versuchstag:

Das Strat. granulosum weist 1 - 3 Zellagen auf. Das Strat. spinosum hat stellenweise bis 5 Zellagen. Die Zellen scheinen vergrößert zu sein. Die mitotischen Figuren treten vermehrt auf (Metaphase).

Das Bindegewebe des oberen Koriums ist zellreicher im Vergleich zu dem Bindegewebe der Kontrollseite (Abb.1).

9. Versuchstag:

Die Epidermis ist akanthotisch verdickt. Die Verhornung ist leicht hyperorthokeratotisch. Es ist überall ein kompakter und ein oberflächlich aufgelockerter Teil zu erkennen. Die Körnerschicht ist auf 3 Zellagen verbreitert. Die supraseboglandulären Follikelportionen sind etwas verbreitert. Teilweise sind sie mit orthokeratotischem Hornmaterial ausgefüllt. Im Strat. spinosum sind im Durchschnitt 3 - 5 Zellagen zu erkennen.

Im oberen Korium besteht ein schütteres lymphocytäres Infiltrat. Sonst entspricht das histologische Bild dem des 4. Versuchstages (Abb. 2).

16. Versuchstag:

Die Zahl der Zellagen bildet sich zurück und die Epidermis entspricht bis auf eine noch in geringem Maße vorhandene Verdickung weitgehend dem histologischen Bild der Kontrollseite. Die Verhornung ist orthokeratotisch. Fast die ganze Hornschicht ist abgerissen.

30. Versuchstag:

Die Zahl der Zellagen ist normal. Das histologische Bild entspricht dem der Kontrollseite.

b) Akanthose

Wie aus Tab. 2 und Abb. 3 hervorgeht, ist am 2. Versuchstag nur eine geringe Akanthose (A.F=1,1) vorhanden, nimmt aber von da ab bis zum 4. Versuchstag sehr schnell zu (A.F=1,9) und erreicht am 9. Versuchstag nur noch mit langsamem Anstieg ihren Höhepunkt (A.F=2,5). Nach dem Absetzen der Teerapplikationen am 9. Versuchstag verringert sich die Akanthose wieder und erreicht am 16. Versuchstag fast ihren Ausgangswert (A.F=1,2). Am 31. Versuchstag ist die Epidermisbreite normal (A.F=0,98). Parallel dazu nehmen die Zellagen des Strat. granulosum und Strat. spinosum bis zum 9. Versuchstag zu und liegen am 30. Tag wieder im Normbereich.

Tabelle 2

S t e i n k o h l e n t e e r

Applikation über 8 Tage, Parallelversuch jeweils an 2 Tieren.

Hautentnahme	Akanthosefaktor Mittelwert	Zahl d. Str.gr.	Zellagen Str. spin.
am 2. V.-Tag	1,11	1 - 2	2 - 3
am 4. V.-Tag.	1,94	2 - 3	3
am 9. V.-Tag	2,52	2 - 3	3 - 5
am 16.V.-Tag	1,21	1 - 2	2 - 3
am 30.V.-Tag	0,98	1 - 2	2 - 3

2. Birkenholzteer

a) Makroskopische Beobachtungen

Am 7. Versuchstag treten bei 3 Tieren schwere entzündliche Hautveränderungen mit Haarverlust auf. Die Teerapplikationen mussten bei diesen Meerschweinchen

nach der 6. Applikation abgesetzt werden. Am 9. Versuchstag erscheinen bei drei weiteren Tieren auf den behandelten Flanken partielle Rötungen, die sich nach 3 - 4 Tagen zurückgebildet haben. Es wurden erneut 4 Tiere mit Birkenholzteer 8 Tage lang behandelt. Drei der vier Tiere zeigen am 9. Versuchstag eine leichte Dermatitis im Randgebiet der behandelten Hautareale und am 10. Tag schwere entzündliche Erscheinungen, die wiederum mit Haarverlust und Rhagadenbildung einhergehen. Das verbliebene 4. Tier weist am 10. Versuchstag leichtere entzündliche Erscheinungen auf. Am 16. Versuchstag sind kaum noch Veränderungen der Epidermis feststellbar. Es befinden sich auf den betreffenden Hautarealen zum Teil noch Krusten, die sich leicht ablösen lassen. Die Entzündungen beginnen stets im Randgebiet der Applikationsstellen. Der allgemeine Gesundheitszustand der Tiere scheint nicht beeinträchtigt zu sein. Starke Bewegung bereitet den Tieren auf dem Höhepunkt der Entzündungen jedoch Schmerzen.

b) Mikroskopische Beobachtungen

2. Versuchstag

Die Epidermis ist geringgradig verdickt. Die Hornschicht ist orthokeratotisch und läßt sich überall verfolgen. Sie zeigt keine Abweichung von der Norm. Das Strat. granulosum beträgt im Durchschnitt 1 - 2 und das Strat. Malpighii 3 Zellagen. Im oberen Korium sind stellenweise mehr schütterere vorwiegend lymphocytäre Infiltrate zu finden.

4. Versuchstag:

Die Epidermis ist überall verdickt. Die Hornschicht weist eine Hyperkeratose auf, wobei das Hornmaterial

mehr homogen und ziemlich stark mit Eosin tingierbar ist. An einer Stelle eines Präparates läßt sich inselförmig Parakeratose feststellen. In diesem Bereich ist die Körnerschicht weitgehend reduziert oder sie fehlt vollkommen. Das Strat. granulosum ist fast überall zu erkennen und beträgt im Durchschnitt 2 Zellagen, abgesehen im Bereich der Follikelostien, wo es besonders gut ausgeprägt ist. Hier lassen sich 3 - 4 Zellagen erkennen. Das Strat. spinosum besteht im Durchschnitt aus 4 - 5 und stellenweise aus 6 Zellagen. Das Epithel der supraseboglandulären Follikelportionen erscheint ebenfalls verdickt. Mitotische Figuren sind überall im Strat. basale aber auch - jedoch selten - im unteren Strat.-spinosum zu treffen. Im oberen Korium sind die Blutgefäße erweitert, blutgefüllt. Stellenweise sind Erythrocytenaustritte zu beobachten. Perivaskulär sind ausserdem geringe hauptsächlich lymphocytäre Infiltrate zu sehen (Abb. 4).

9. Versuchstag:

In Bezug auf die akanthotische Verdickung der Epidermis entspricht der Befund ungefähr dem am 4. Versuchstag. Die Verhornung ist überall excessiv orthokeratotisch. Es sind im Bereich der Hornschicht sehr oft schattenförmig dargestellte Konturen von Zellen manchmal auch von Zellkernen vorhanden. Eine Körnerschicht ist überall zu verfolgen, wobei aber beachtenswert erscheint, daß die Keratohyalinbildung relativ spärlich im Bereich der Schicht, die manchmal 3 - 4 Zellagen beträgt, vorhanden ist. Die Follikelwandungen sind in ihrem supraseboglandulären Teil stark verdickt und bestehen aus 7 - 10 Zellagen. Die Epidermisdicke zwischen benachbarten Follikeln ist deshalb schwer zu

beurteilen. Sie scheint oft nicht mehr als 7 Zellagen zu betragen. Eine mitotische Aktivität im Strat. basale und Strat. spinosum ist überall zu entdecken.

Die Gefäße im oberen Korium sind erweitert, blutgefüllt. Selten finden sich Erythrocytenaustritte. Schütterere rundzellige Infiltrate sind feststellbar. An manchen Stellen ist die Epidermis mit dem Infiltrat durchsetzt im Sinne einer Exocytose (Abb. 5).

11. Versuchstag:

Die Epidermis ist noch immer akanthotisch verdickt. In Bezug auf die Verhornung ist nur eine verhältnismäßig dünne, kompakte orthokeratotische Schicht zu erkennen. Die Dicke des Strat. granulosum beträgt im Durchschnitt 2 - 4 und die des Strat. spinosum 3 - 6 Zellagen. Die Follikelwandungen sind in Bezug auf die Präparate des 9. Versuchstages geringgradig schmaler geworden.

Im oberen Korium sind die Blutgefäße noch etwas erweitert. Es ist noch überall ein geringes vorwiegend rundzelliges Infiltrat zu erkennen.

16. Versuchstag:

Die Hornschicht scheint etwas aufgelockerter als in den vorhergehenden Präparaten. Das histologische Bild hat sich weiter normalisiert. Die Zellagen im Strat. granulosum (2 - 3) und im Strat. spinosum (3 - 5) sind noch etwas erhöht. Im Strat. basale treten mitotische Figuren vermehrt auf.

c) Akanthose:

Am 2. Versuchstag ist nur eine geringe Akanthose (AF=1,4) vorhanden, die bis zum 4. Versuchstag steil ansteigt (AF=2,7). Am 9. Versuchstag sind keine exakten

Messungen der Epidermisbreite, bedingt durch eine starke Verbreiterung der Haarfollikel, möglich. Die stärkste messbare Akanthose ist am 11. Versuchstag feststellbar ($AF=2,8$), die dann bis zum 16. Versuchstag auch nur geringfügig zurückgeht ($AF=2,06$). Die Vermehrung der Zellagen läuft mit der Erhöhung des Akanthosefaktors parallel und erreicht demzufolge am 11. Versuchstag ihren größten Wert (Tab.3 und Abb.6).

Tabelle 3

B i r k e n h o l z t e e r

Applikation über 8 Tage, Parallelversuch

jeweils an 3 Tieren

Hautentnahme	Akanthosefaktor	Zahl d. Zellagen	
	Mittelwert	Str.gr.	Str. spin.
am 2. V.-Tg.	1,41	1-2	3
am 4. V.-Tg.	2,73	2	4-5
am 9. V.-Tg.	-	2-3	4-5
am 11. V.-Tg.	2,83	2-4	3-6
am 16. V.-Tg.	2,06	2-3	3-5

3. Buchenholzteer

a) Makroskopische Beobachtungen

Am 9. Versuchstag kommt es bei einem Tier auf der Applikationsstelle zur Rhagadenbildung und am 10. Versuchstag werden an 4 weiteren Tieren starke Rötungen im Sinne einer Dermatitis beobachtet. Bei allen Tieren tritt am 11. Versuchstag Haarverlust und Schuppenbildung auf. Am 16. Versuchstag sind alle Hauterscheinungen abgeheilt und die Haare auf allen Applikationsstellen gut nachgewachsen.

b) Mikroskopische Beobachtungen

2. Versuchstag:

Das Strat. spinosum weist durchschnittlich 3 Zellagen auf. Die einzelnen Zellen scheinen vergrößert zu sein. Ein Präparat zeigt erweiterte Kapillaren im Korium. Sonst sind keine weiteren histologischen Veränderungen festzustellen.

4. Versuchstag:

Die Verhornung ist geringgradig orthokeratotisch. Es läßt sich im Bereich der Hornschicht eine kompaktere von einer mehr lockeren Schicht unterscheiden. Die Epidermis ist stark verbreitert, das Strat. granulosum überall gut zu erkennen. Es beträgt im Durchschnitt 2 - 4 und das Strat. spinosum 3 - 4, selten auch bis zu 5 Zellagen. Die Follikel sind verbreitert und stehen relativ dicht nebeneinander. Im oberen Korium ist ein vorwiegend rundzelliges Infiltrat vorhanden (Abb. 7).

9. Versuchstag:

Das Auffälligste ist eine äußerst stark ausgeprägte Hyperkeratosis. Die Hornschicht enthält besonders an der Oberfläche inselartige dicht nebeneinander gepackte Kernreste. Sonst stimmt das histologische Bild in Bezug auf eine oft breite, aber keratohyalin-arme Körnerschicht mit den nach Birkenholzteeimpfung am 9. Versuchstag gefundenen Ergebnissen überein. Die Epidermis ist weitgehend akanthotisch verdickt. Das Strat. granulosum beträgt im Durchschnitt 5 Zellagen, das Strat. spinosum 6, selten 7 Zellagen. Die Follikelwandungen sind breit. Die Follikel stehen dicht nebeneinander, so daß eine sägeblattartige Epidermiskonfiguration hervorgerufen wird.

Die Gefäße im oberen Korium sind oft dilatiert und blutgefüllt. Es besteht ein relativ dichtes mehr diffus angeordnetes Infiltrat aus Lymphocyten, seltener aus Histocyten (Abb. 8).

11. Versuchstag:

Die Hornmassen sind z.T. abgestoßen und das Strat. corneum präsentiert sich jetzt als ein kompakter, homogener und intensiv gefärbter Streifen. Das darunter liegende Strat.granulosum beträgt im Durchschnitt bis zu 5 Zellagen. Die Keratohyalinkörnchen stehen dicht nebeneinander, so daß die Zellkonturen oft ganz maskiert sind. Das Strat. spinosum besteht aus 4 - 6 Zellreihen. Die Follikelwandungen sind in Bezug auf ihre Dicke etwas verschmälert, so daß sich die interfollikuläre Spatia der Norm genähert haben.

Die Kapillaren des oberen Koriums sind erweitert, in das Gewebe sind Erythrocyten ausgetreten.

16. Versuchstag:

Das Strat. corneum ist noch immer leicht verdickt, ebenso der vitale Epidermisanteil. Die Zahl der Zellagen ist im Strat. granulosum auf 2 - 3 und im Strat. spinosum auch auf 2 - 3 Zellagen reduziert.

Im oberen Korium persistiert ein relativ lockeres entzündliches Infiltrat.

c) Akanthose:

Wie Tabelle 4 und Abb. 9 zeigen, ist am 2. Vers.Tg. eine mäßige Akanthose (AF=1,7) vorhanden, die am 4.Vers. Tg. stärker ist (AF=2,5) und am 9. Vers.Tag. ihren

Höhepunkt erreicht (AF=3,4). Am 11. und 16. Vers.Tg. beträgt der Akanthosfaktor 2,5 bzw. 2,0. Die Zahl der Zellagen entspricht dem Grad der Akanthose.

Tabelle 4

B u c h e n h o l z t e e r
Applikation über 8 Tage, Parallelversuch
jeweils an 3 Tieren

Hautentnahme	Akanthosfaktor	Zahl d. Zellagen	
	Mittelwert	Str.gr.	Str.spin.
am 2. V.-Tg.	1,70	1-2	2-4
am 4. V.-Tg.	2,50	2-4	3-5
am 9. V.-Tg.	3,44	5	5-7
am 11. V.-Tg.	2,52	4-5	4-6
am 16. V.-Tg.	2,03	2-3	3-5

B. Ichthyol und Tumenolammonium

1. Ichthyol

a) Makroskopische Beobachtungen

Am 3. bis 4. Versuchstag ist auf allen Applikationsstellen Haarverlust zu beobachten. Die Haare bilden mit dem Ichthyol eine Kruste, die sich teils ablöst, teils noch festhaftet. Die Krusten werden vor jeder Applikation entfernt. Es kommt so z.T. zu einem mechanischen Ablösen der Haare. Die dabei entstehende Rötung der Epidermis ist trotz weiterer Applikation von Ichthyol am nächsten Tag nicht mehr vorhanden. Es treten sonst keinerlei Hauterscheinungen auf und am 11. Vers.Tg. ist Haarwuchs bei allen 6 verbliebenen Tieren festzustellen.

b) Mikroskopische Beobachtungen

2. Versuchstag:

Die Epidermis ist geringgradig akanthotisch verbreitert. Es ist eine unauffällige Hornschicht und Körnerschicht feststellbar. Das Strat. Malphigii beträgt im Durchschnitt 3 - 4 Zellagen. Ostiofollikulär oder im Bereich der Follikelwandung suprasedoglandulär ist stellenweise eine spongiotische Auflockerung zu erkennen, die in den vorhandenen Schnitten nur einmal bis zur Bläschenbildung geführt hat.

Im oberen Korium besteht ein diffuses, lockeres vorwiegend rundzelliges Infiltrat. Dazwischen liegen relativ selten dichte Ansammlungen von Leukocyten.

4. Versuchstag:

Die Epidermis ist überall gleich verdickt. Die Verhornung ist orthohyperkeratotisch. Eine Körnerschicht ist überall zu verfolgen und besteht aus 2 - 3 Zellagen. Das Strat. spinosum beträgt durchschnittlich 4 - 6 Zellagen.

Im oberen und fast bis zum mittleren Strat. reticulare Corii hin findet sich sehr oft ein relativ dichtes und ziemlich diffuses vorwiegend aus Leukocyten sowie auch aus Lymphocyten zusammengesetztes Infiltrat (Abb. 10).

9. Versuchstag:

Die Epidermis ist noch immer akanthotisch verbreitert. Beachtliche Unterschiede in Bezug auf das histologische Bild zwischen dem 4. u. 9. Versuchstag bestehen nicht. Die Zellagen haben nicht weiter zugenommen. Das Infiltrat im oberen Korium hat sich verringert. Die Epidermis ist nur selten spongiotisch aufgelockert (Abb. 11).

11. Versuchstag:

Die Akanthose der Epidermis persistiert noch immer. Die Verhornung ist orthokeratotisch. Das Strat.granulosum ist unauffällig und besteht durchschnittlich aus 3 Zellagen. Im Strat. spinosum ist stellenweise noch immer ein interzelluläres Oedem feststellbar, welches von einer Exocytose begleitet ist. Die Zellagen im Strat. spinosum betragen 3 - 5.

Das Infiltrat im Korium hat beachtlich abgenommen.

16. Versuchstag:

Die Verhornung ist überall orthokeratotisch unauffällig. Das Strat. granulosum zählt bis zu 3 und das Strat. Malphigii 3 - 4 Zellagen.

c) Akanthose

Aus Tabelle 5 und Abb. 12 ist ersichtlich, daß bei einem schon relativ hohen Anfangswert (am 2.Vers.Tg. $AF=1,7$) die Akanthose mit der Anzahl der Applikationen nur langsam zunimmt (4.Vers.Tg. $AF=2,3$) und am 9.Vers.Tg. ihren Höhepunkt erreicht ($AF=2,8$). Ebenso nimmt die Epidermisbreite nach Absetzen der Applikation nur langsam wieder ab (11. Vers.Tg. $AF=2,5$ und 16. Vers.Tg. $AF=2,2$). Die Zahl der Zellagen im Strat. granulosum und Strat. spinosum verhält sich wie in den vorhergegangenen Versuchen.

Tabelle 5

I c h t h y o l

Applikation über 8 Tage, Parallelversuch
jeweils an 3 Tieren

Hautentnahme	Akanthosefaktor	Zahl der Zellagen	
	Mittelwert	Str.gr.	Str. spin.
am 2. V.-Tg.	1,71	1-2	3-4
am 4. V.-Tg.	2,32	2-3	4-6
am 9. V.-Tg.	2,76	2-3	4-6
am 11. V.-Tg.	2,5	3	3-5
am 16. V.-Tg.	2,24	2-3	3-4

2. Tumenolammonium

a) Makroskopische Beobachtungen

Bei allen 6 mit Tumenolammonium (Hoechst) behandelten Tieren kommt es an den Flanken am 10. Versuchstag zum Haarverlust und zur Schuppenbildung. 2 der 6 Tiere zeigen entzündliche Erscheinungen. Am 16. Versuchstag ist bei allen Tieren die Applikationsstelle erscheinungsfrei und ein spärlicher Haarwuchs feststellbar.

b) Mikroskopische Beobachtungen

2. Versuchstag

Die auffälligsten Veränderungen stellen die an multiplen Stellen auftretenden spongiotischen Bläschen dar, die oft einige Lymphocyten enthalten. In der Umgebung ist immer wieder ein geringgradiges interzelluläres Oedem auffindbar. Manchmal ist an einer umschriebenen Stelle eine relativ starke Spongiosis zu sehen, ohne daß es zur Bläschenbildung gekommen ist. Im Bereich der epidermalen Veränderungen sind im oberen Korium dichtere Zellansamm-

lungen, die oft im Sinne einer Exocytosis die Epidermis durchsetzen, zu finden. Die Infiltrate bestehen vorwiegend aus Lymphocyten. Es sind auch seltener eosinophile Leukocyten zu finden. Die Epidermis ist sonst nur stellenweise geringgradig akanthotisch verdickt.

4. Versuchstag:

Die Epidermis ist überall akanthotisch verdickt. Die Oberfläche wirkt leicht papillomatös. Die Verhornung ist hyperkeratotisch. Ab und zu sind kleine parakeratotische Inselchen zu finden. Stellenweise sind innerhalb der Hornschicht dicht zusammengelagerte Haemalaun-tingierte Kernreste auffindbar. Die Zahl der Zellagen des Strat. granulosum beträgt 2 - 3 und des Str. spinosum 4 - 6. Eine spongiotische Auflockerung ist noch immer zu erkennen. Sie führt aber nirgends zu Bläschenbildung.

Die Blutgefäße des oberen Koriums sind erweitert und blutgefüllt. Oft finden sich Erythrocytenaustritte (Abb. 13).

9. Versuchstag:

Die Epidermis ist noch immer akanthotisch verbreitert. Die Verhornung ist hyperkeratotisch, selten parakeratotisch. Der interfollikuläre Abschnitt der Epidermis beträgt im Strat. granulosum im Durchschnitt mehr als 3 und im Strat. spinosum 4 - 7 Zellagen. Die Follikel sind beim Schneiden oft schräg getroffen. Die Follikelwandungen sind verdickt. Ihre Dicke entspricht der der Epidermis. Hier und da besteht eine umschriebene leicht ausgeprägte Spongiosis im unteren Strat. Malpighii.

Die Blutgefäße im Korium sind stark erweitert und blutgefüllt. Selten ist in diesen Partien ein etwas rundzelliges Infiltrat zu sehen (Abb. 14).

11. Versuchstag:

In Bezug auf das histologische Bild sind keine großen Unterschiede zwischen dem 9. und 11. Versuchstag feststellbar. Die Hornmassen haben sich abgestoßen. Es ist nur ein orthokeratotisches, nicht verdichtetes Strat. corneum zu finden. Bei gleichbleibender Zahl der Zellagen im Strat. granulosum - wie am 9. Versuchstag - haben sich die Zellagen im Strat. spinosum im Durchschnitt auf 4 - 5 verringert.

Noch immer besteht in den unteren Partien der Epidermis ein interzelluläres Oedem. Besonders in diesen Gebieten ist auch eine Exocytosis festzustellen. Die Blutgefäße sind erweitert und teilweise blutgefüllt.

16. Versuchstag:

Die Epidermis ist noch immer akanthotisch verdickt. Die Follikelwandungen sind offenbar schmaler geworden und entsprechen in ihrer Breite nicht mehr, soweit dies beurteilbar ist, der Breite der übrigen Epidermis. Die Zahl der Zellagen ist noch immer etwas erhöht (Strat. granulosum 2 - 3 und Strat. spinosum 3).

c) Akanthose

Am 2. Versuchstag ist nur eine geringe Akanthose ausgebildet (AF=1,3), die jedoch bis zum 4. Versuchstag stark ansteigt (AF=2,4). Am 9. Versuchstag wurde der größte Akanthosefaktor aller Versuche überhaupt gemessen (AF=4,2). Die Akanthose bildet sich anfänglich schnell zurück

(11. Versuchstag AF-2,9), hat aber am 16. Versuchstag noch einen relativ hohen Wert (AF-2,2). Entsprechend verhält sich auch die Zahl der Zellagen (Tab. 6 und Abb. 15).

Tabelle 6

T u m e n o l a m m o n i u m
Applikation über 8 Tage, Parallelversuch
jeweils an 3 Tieren

Hautentnahme	Akanthosefaktor Mittelwert	Zahl der Zellagen	
		Str.gr.	Str.spin.
am 2. V.-Tg.	1,29	1-2	2-3
am 4. V.-Tg.	2,35	2-3	4-6
am 9. V.-Tg.	4,17	3-5	4-7
am 11. V.-Tg.	2,93	3-5	4-5
am 16. V.-Tg.	2,22	2-3	3

C. Triphenylmethanfarbstoffe

1. Brillantgrün

a) Makroskopische Beobachtungen

Schon am 2. Versuchstag treten bei den meisten Meer-schweinchen Schmerzempfindungen während der Applikation auf, die sich bis zum 4. Versuchstag noch verstärken. Am 13. Versuchstag sind die Flanken enthaart. Die Haare bilden mit dem Brillantgrün eine zusammenhängende Kruste, die sich in größeren Stücken ablöst. Die behandelten Hautareale sind am 13. Tage normalfarben und reizlos. Am 16. Versuchstag ist Haarwuchs in geringem Maße feststellbar.

b) Mikroskopische Beobachtungen

2. Versuchstag:

Im Bereich des ganzen Excitantes sind ausschließlich in der Höhe der Follikelmündungen intraepidermal situierte Pusteln zu erkennen (Abb. 16). Man gewinnt den Eindruck, daß die praeexistenten epidermalen Strukturen durch Leukocyteinwanderungen destruiert sind, so daß scharf begrenzte oft beiderseits an korrespondierenden Stellen im Bereich der Follikelostien (circumpilär) lokalisierte Pusteln zustande gekommen sind (Abb. 17). Als Inhalt sind überwiegend nur Kernreste zu finden. Stellenweise ist die Epidermis an der Peripherie durch Oedeme aufgelockert. Manchmal ist eine dermoepidermale Grenze nicht zu erkennen, sondern das ganze Gebiet ist incl. strat. papillare, bis zur intraepidermal gelagerten Pustel, dicht von Leukocyten und Leukocytentrümmern durchsetzt.

4. Versuchstag:

Offensichtlich durch Weiterverbreitung und Konfluenz der intraepidermalen Abszesse hat sich ein breiter aus Leukocyten und Leukocytentrümmern zusammengesetzter Streifen, der an der Oberfläche eine nekrotische Epidermis trägt, gebildet. Auf dem Boden der Veränderung ist fast überall eine dünne, sehr wahrscheinlich neu gebildete Epidermis zu verfolgen (Abb. 18).

Im oberen Korium befinden sich noch immer mehr schütterere, teils auch dichtere lympholeukocytäre Infiltrate. Die Blutgefäße sind erweitert, blutgefüllt und stellenweise sind Erythrocytenaustritte zu beobachten.

9. Versuchstag:

Es ist überall eine verdickte Epidermis zu verfolgen. Im Bereich des Strat. corneum findet sich ein teilweise abgestoßenes Band der dichtgepackten Kernreste (intensiv mit Haemalaun tingiert). Die Zellagen im Strat. granulosum (2 - 4) und im Strat. spinosum (4 - 5) sind vermehrt. Die Zellen des Strat. granulosum erscheinen besonders im oberen Teil vakuolisiert. Im Bereich des Strat. papillare imponiert ein stark ausgeprägtes Oedem. Die Blutgefäße sind dilatiert, teilweise blutgefüllt (Abb.19).

11. Versuchstag:

Der früher beschriebene nekrotische Überrest ist weitgehend abgestoßen und die darunterliegende Epidermis akanthotisch verdickt.

Die Verhornung ist meist orthokeratotisch und nur stellenweise parakeratotisch. In diesem Bereich kann man kaum das Strat. granulosum verfolgen. Die Zahl der Zellagen beträgt im Strat. granulosum 2 - 3 und im Strat. spinosum 3 - 5.

Im oberen Korium besteht noch immer ein relativ dichtes lymphocytäres Infiltrat.

16. Versuchstag:

Die Epidermis erscheint überall noch immer leicht verdickt. Die Verhornung ist orthokeratotisch. Die Körnerschicht und das Strat. spinosum sind unauffällig bei gleicher Zahl der Zellagen wie am 11. Versuchstag.

Im oberen Korium befindet sich subepidermal nach wie vor ein rundzelliges Infiltrat. Die Bindegewebszellen scheinen stellenweise vermehrt zu sein.

c) Akanthose

Am 2. Versuchstag ist nur eine geringe Akanthose ausgebildet (AF=1,4). Am 4. Versuchstag kann, bedingt durch schwere entzündliche Veränderungen der gesamten Epidermis, die Epidermisbreite nicht bestimmt werden. Am 9. Versuchstag ist jedoch ein hoher Akanthosewert durch die neu gebildete Epidermis zustande gekommen (AF=2,8). Die Epidermisbreite geht trotz Absetzen der Applikationen nur langsam zurück (11.Vers.-Tg. AF=2,4, 16.Vers.-Tg. AF=2,3) (Tab. 7 und Abb. 20).

Tabelle 7

B r i l l a n t g r ü n

Applikation über 8 Tage, Parallelversuch

jeweils an 3 Tieren

Hautentnahme	Alkanthosfaktor	Zahl d. Zellagen	
	Mittelwert	Str.gr.	Str.spin.
am 2. V.-Tg.	1,41	1-2	2-3
am 4. V.-Tg.	-	-	-
am 9. V.-Tg.	2,78	2-4	4-5
am 11. V.-Tg.	2,35	2-3	3-5
am 16. V.-Tg.	2,32	2-3	3-5

2. Pyoktanin

a) Makroskopische Beobachtungen

Es kommt zu einem teilweisen Verlust der Haare zwischen dem 7. und 9. Versuchstag, sonst werden keine auffälligen Veränderungen mehr festgestellt.

b) Mikroskopische Beobachtungen

2. Versuchstag

Die Epidermis ist nur stellenweise etwas verdickt. Die Verhornung ist orthokeratotisch. Während der gesamten Versuchsdauer wird keine Vermehrung der Zellagen beobachtet.

Im oberen Korium befinden sich teilweise rundzellige Infiltrate, die im Sinne einer Exocytose in den unteren und mittleren Teil der Epidermis invadieren.

4. Versuchstag:

Bei einer nur geringfügig akanthotisch veränderten Epidermis besteht an einer Stelle eines Präparates ein umschriebenes interzelluläres Oedem, was fast zur spongiotischen Bläschenbildung führt.

Im oberen Korium ist noch ein mehr schütteres rundzelliges Infiltrat vorhanden.

Die am 9., 11. und 16. Versuchstag excedierten Hautstücke zeigen alle eine Orthohyperkeratose. Es sind histologisch sonst keine weiteren Besonderheiten festzustellen.

c) Akanthose:

Bei Pyoktanin bildet sich nur eine sehr geringe Akanthose aus. Der höchste Akanthose-Wert liegt am 4. Versuchstag bei 1,3 und fällt dann wieder ab.

Er erreicht am 11. Versuchstag eine Epidermisbreite von 1, d.h. die behandelte Seite hat die gleiche Breite wie die Kontrollseite (Tab. 8 und Abb. 21).

Tabelle 8

P y o k t a n i n

Applikation über 8 Tage, Parallelversuch

jeweils an 3 Tieren

Hautentnahme	Akanthosefaktor	Zahl d. Zellagen	
	Mittelwert	Str.gr.	Str.spin.
am 2. V.-Tg.	1,21	1-2	2-3
am 4. V.-Tg.	1,32	1-2	2-3
am 9. V.-Tg.	1,16	1-2	2-3
am 11. V.-Tg.	1,04	1-2	2-3
am 16. V.-Tg.	1,14	1-2	2-3

IV. Diskussion der Ergebnisse

=====

Nach STEIGLEDER gibt es drei Ursachen für das Dickerwerden der Oberhaut:

1. Traumen, die auf die Hautschichten einwirken
2. Bestimmte Tumoren in der Cutis
3. Substanzen, die lokal oder intern appliziert die Epidermis verbreitern (45).

BERRES spricht von einer Epidermisverbreiterung mit und ohne Zellvermehrung. Epidermisverbreiterung ohne Zellvermehrung entspricht einer Quellung sowohl des intra- als auch des extracellulären Gewebes. Bei Verbreiterung mit Zellvermehrung muß zwischen Proliferation (Vermehrung durch vermehrte Teilung) und Retention (verminderter Abbau bei konstanter Regeneration) unterschieden werden (2). Die Reaktionsfähigkeit des Hautorgans auf Stoffe oder Stoffgemische erlaubt eine gewisse differenzierte Beurteilung der zu prüfenden Substanzen. Je nach dem, ob nach wiederholter Applikation keine Reizwirkung und keine Verbreiterung, nur eine Reizwirkung oder nur eine Verbreiterung oder eine Verbreiterung und eine mehr oder weniger starke Reizwirkung entsteht (41).

Bei allen aufgetragenen Stoffen kam es zu einer Epidermisverbreiterung der behandelten Seite im Vergleich zur Kontrollseite. Bei den einzelnen Pharmaka waren jedoch graduelle Unterschiede festzustellen. Die Genauigkeit der gefundenen Ergebnisse hängt von der Richtigkeit der Annahme ab, daß kongruente Hautstücke auf beiden Flanken in ihrer Zellstruktur und Epidermisbreite gleich sind. Alle aufgetragenen Stoffe (außer Pyoktanin) bewirkten eine Zellvermehrung im Str. granulosum und Str.

spinosum. Auch die Zellagen waren unter den verschiedenen Versuchsbedingungen unterschiedlich vermehrt. Die Zunahme der Zellagen und die Epidermisverbreiterung gingen mit der Zahl der Applikationen parallel und erreichten demzufolge am 9. Versuchstag ihren Höhepunkt. Nach Absetzen der Behandlung wurde in allen Fällen wieder eine Verminderung der Epidermisbreite beobachtet. Eine Ausnahme bildete das Str. granulosum bei Birkenholz-
teer und Ichthyol am 11. Versuchstag. Hier wurde ein weiterer Anstieg der Zellagen bei geringem Rückgang der Epidermisbreite beobachtet (bei Birkenholz-
teer von 2 - 3 auf 2 - 4 Zellagen, bei Ichthyol von 2 - 3 auf durchschnittlich 3 Zellagen). Bei Pyoktanin war nur eine geringe Akanthose festzustellen, die am 4. Versuchstag ihren größten Wert aufwies. Es kam zu einer Epidermisverdickung trotz normaler Zahl der Zellagen. Die Verbreiterung ist somit auf eine schwache Vergrößerung der einzelnen Zellen oder der Saftspalten zurückzuführen. Die geringen histologischen Veränderungen bei Pyoktanin stehen im Einklang mit den geringen makroskopischen Erscheinungen während der Applikationen. In den übrigen Versuchen zeigten hohe Akanthosewerte auch eine erhöhte Anzahl der Zellagen. Die Beobachtungen von BERRÉS über die Vermehrung der Zellagen bei durch Pharmaka entstandener Akanthose und die Gleichheit der Zellschichten auf den Kontrollseiten der Tiere ohne Rücksicht auf Gewicht und Geschlecht konnten bestätigt werden.

Bei allen Versuchen kam es nach mehreren Applikationen zum teilweisen (Pyoktanin) oder zum Verlust sämtlicher Haare im Bereich der behandelten Hautareale.

Diese Erscheinung ist teils auf entzündliche Reize und teils auf mechanische Einwirkungen zurückzuführen. In allen Versuchen bildeten sich Krusten (Haare und Medikament), die sich entweder von selbst ablösten oder entfernt werden mußten (Ichthyol).

Die unterschiedliche Verbreiterung des interfollikulären und follikulären Epidermisanteils, je nach appliziertem Stoff, lassen eine Unterteilung in zwei Gruppen zu:

1. Epidermisverbreiterung ohne wesentliche Veränderungen am Follikelepithel.
2. Epidermisverbreiterung mit starker Verbreiterung der Haarfollikelwand.

In die erste Gruppe lassen sich Steinkohlenteer, Ichthyol, Pyoktanin und bedingt Brillantgrün einordnen. Bei diesen Stoffen kam es zu einer gleichmäßigen Verbreiterung der interfollikulären Epidermisabschnitte ohne wesentliche Follikelbeteiligung, was wohl auf eine bessere Hautverträglichkeit der applizierten Stoffe zurückzuführen ist. Während der Applikationen wurden keine entzündlichen Erscheinungen der behandelten Hautareale beobachtet. Bei dem Versuch mit Ichthyol entstand nach Entfernung der durch Ichthyol bedingten Verkrustungen eine Hyperämie, die aber nach 24 Stunden verschwunden war. Obwohl das Maximum der Akanthosefaktoren bei Steinkohlenteer und Ichthyol verhältnismäßig hoch ($AF=2,5$ und $AF=2,8$) lag, waren die entzündlichen Erscheinungen im histologischen Bild gering. Es ist somit eine bedingt gute Hautverträglichkeit dieser Stoffe im Tierversuch festzustellen. Die während der Applikation von Steinkohlenteer aufgetretenen Gewichtsverluste der behandelten Tiere waren auf eine Intoxikation durch Bestreichung einer zu großen Hautfläche (etwa $1/6$ der gesamten Hautoberfläche) zurückzuführen.

Eine Ausnahme in der Entstehung der Akanthose machte Brillantgrün. Die Epidermisverbreiterung nahm nicht wie bei Steinkohleateer und Ichthyol kontinuierlich mit der Zahl der Applikationen zu, sondern es kam während des 1. bis 3. Versuchstages zur Pustel- und Abszessbildung in der gesamten Epidermis. Es hatte sich ein breiter aus Leukocyten und Leukocytentrümmern bestehender Streifen gebildet, so daß Zellstrukturen nicht mehr sichtbar waren. Die Regeneration erfolgte vom supraseboglandulären Anteil der Haarfollikel aus. Bis zum 9. Versuchstag entstand eine deutliche Akanthose (AF=2,8). Entzündungserscheinungen im Strat. granulosum und Strat. spinosum wurden vom 4. Versuchstag ab nicht beobachtet, wahrscheinlich deshalb, weil die sequestrierte Epidermis einen gewissen Schutz für die sich neu bildende Epidermis darstellte. Während der ersten vier Versuchstage mit Brillantgrün zeigten die Tiere bei den einzelnen Applikationen Schmerzempfindungen, die vom 5. Versuchstag ab nicht mehr auftraten.

Die geringsten Erscheinungen zeigte Pyoktanin. Es wurde am 2. Versuchstag ein wenig ausgeprägtes Infiltrat festgestellt, und im Gegensatz zu allen anderen Versuchen war die überhaupt nur schwach ausgebildete Akanthose am 4. Versuchstag am stärksten. Im weiteren Versuchsverlauf gingen die Akanthose und die entzündlichen Erscheinungen schnell zurück. Dies ist wohl damit zu erklären, daß es erst am 7. - 9. Tag zum teilweisen Haarverlust und Ablösen der Pyoktaninkruste kam. Diese milderten oder verhinderten wahrscheinlich die Wirkung des Pyoktanins während der weiteren Applikationen. Auch wurde keine Vermehrung der Zellagen festgestellt. Pyoktanin war im Tierversuch der verträglichste Stoff.

Bemerkenswert ist, daß bei Brillantgrün und Pyoktanin beträchtliche Unterschiede in ihrer Wirkung auf die Meerschweinchenhaut auftraten, obwohl beide in ihrer chemischen Struktur und baktericiden Wirkung ähnlich sind. Eine Übertragung der von Brillantgrün gewonnenen tierexperimentellen Ergebnisse auf die menschliche Epidermis ist wohl kaum möglich, da sie von den klinischen Erfahrungen erheblich abweichen.

In die zweite Gruppe (Epidermisverbreiterung mit starker Verbreiterung der Haarfollikelwand) lassen sich Birkenholz-, Buchenholzteer und Tumenolammonium einordnen. Durch die Verbreiterung der Haarfollikelwände wurden die interfollikulären Epidermisabschnitte je nach Stärke der Akanthose eingeengt. Die stärksten Erscheinungen in dieser Richtung waren bei Birkenholzteer zu beobachten. Aus diesem Grund war am 9. Versuchstag bei Birkenholzteer kaum eine Messung der Epidermisbreite möglich. Auch lagen die Akanthosewerte bei Buchenholzteer und Tumenolammonium am 9. Versuchstag etwas zu hoch, weil durch die Verbreiterung der Haarfollikelwände und die damit verbundene Verringerung des interfollikulären Abstandes eine Messung in unmittelbarer Nähe der Follikel unvermeidbar war. Die verbreiterten Follikel waren auf stärkere entzündliche Reize zurückzuführen. Eine Bestätigung hierfür zeigten auch die klinisch gemachten Erfahrungen während der Applikationen. Das histologische Bild zeigte schon kurz nach Versuchsbeginn bei allen drei Stoffen Gefäßerweiterungen im Korium, was auf eine beginnende Entzündung hinweist. Auch die schnelle Ausbildung eines zelligen Infiltrates im oberen Korium ließen auf die Stärke des einwirkenden Reizes schließen. Die eindrucksvollsten Erscheinungen im histologischen Bild waren bei Tumenolammonium zu beobachten, da es schon nach 24 Stunden zu einer starken lymphocytären Infiltration im oberen Korium kam.

Beachtenswert erscheint außerdem die Ausbildung einer Spongiosis bei Tumenolammonium am 2., 4. und 9. Versuchstag und in geringem Maße auch bei Ichthyol am 2. Versuchstag. Diese Erscheinung läßt weiter eine toxisch-entzündliche Reaktion erkennen.

MIESCHER konnte zeigen, daß das histologische Symptom des spongiotischen Bläschens zwar für eine allergische Ekzemreaktion charakteristisch, aber allein nicht absolut beweisend ist, sondern daß dieser Reaktions-typ auch durch obligat toxisch wirkende Stoffe erzeugt wird (30).

Bei Buchen- und Birkenholzteer trat vom 4. bis 9. Versuchstag eine starke Hyperkeratose auf. Auch bei Steinkohlenteer wies das Strat. corneum eine Veroreiterung auf. Tumenolammonium zeigte dagegen kaum eine Veränderung im Strat. corneum, obwohl es die stärkste Akanthose überhaupt und schwere Entzündungen im Bereich der Epidermis aufwies. Die von UNNA den Teeren zugesprochene keratoplastische Wirkung wurde also bestätigt gefunden (48). Die Stärke der Akanthose wurde nicht nur durch Vermehrung der Zellagen, sondern auch durch Zellvergrößerung und Flüssigkeitsansammlung in den Intrazellularräumen bestimmt.

Die im Tierversuch gefundenen Ergebnisse bestätigen die klinischen Erfahrungen. Eine Verwendung von Holzteeren und Tumenolammonium in konzentrierter Form scheint wenig geeignet. Weitere Versuche mit geringeren Konzentrationen wären erforderlich.

V. Zusammenfassung

=====

Die Wirkung von Steinkohlen-, Buchenholz- und Birkenholzteer, Ichthyol und Tumenolammonium in konzentrierter Form, Brillantgrün und Pyoktanin in 2-%-wässriger Lösung wurde durch achtmalige Applikation an aufeinanderfolgenden Tagen auf die Meerschweinchenhaut geprüft. Hautexcessionen wurden am 2., 4., 9., 11. und 16. Versuchstag vorgenommen. Bei Steinkohlenteer erfolgten die Hautentnahmen am 2., 4., 9., 16. und 30. Versuchstag.

1. Durch die Applikationen von Steinkohlenteer und Ichthyol traten trotz einer verhältnismäßig starken Akanthose nur geringe Veränderungen im Korium auf. Beide Stoffe zeigten eine bedingt gute Hautverträglichkeit im Tierversuch.

2. Sehr starke akanthotische Veränderungen wurden bei Birkenholz-, Buchenholzteer und Tumenolammonium beobachtet, die mit einer enormen Verbreiterung der Haarfollikel einhergingen. Bedingt durch chemische Eigenschaften und angewandte Konzentration wurden außer einer starken Epidermisverbreiterung noch andere Reizeffekte, wie Hyperämie und zellige Infiltrate im Korium, festgestellt. Eine gewisse Parallele zwischen Akanthose und toxisch-entzündlichen Veränderungen wurde bei diesen Stoffen gefunden. Die Verwendung von Holzteeren und Tumenolammonium ist in konzentrierter Form wenig geeignet.

3. Brillantgrün und Pyoktanin unterscheiden sich in ihrer Wirkungsweise auf die Meerschweinchenhaut beträchtlich voneinander, obwohl sie beide Triphenyl-

methanabkömmlinge sind und in gleicher Konzentration verwendet wurden.

Nach Applikation von 2 %-igem Brillantgrün kam es zur Pustel- und Abszessbildung, stets von den Haarfollikeln ausgehend. Später bildete sich ein breiter aus Leukocyten und Leukocytentrümmern bestehender Streifen, der zur Abhebung der gesamten Epidermis führte. Trotz weiterer Applikationen erfolgte eine Regeneration der Epidermis, ausgehend vom Follikel-epithel, und es kam zur Ausbildung einer deutlichen Akanthose in verkürzter Zeit.

Nahezu keine Akanthose zeigte die Meerschweincherhaut bei der Applikation von Pyoktanin. Auch andere Hautveränderungen wurden nicht oder nur in sehr geringem Maße festgestellt.

VI. Abbildungen und Tabellen

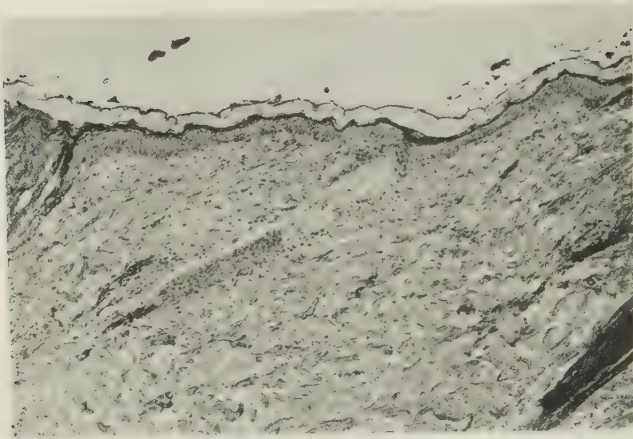


Abb. 1

Steinkohlenteerapplikation, 4. Vers.Tg.

HE-Schnitt, Vergr. 88 fach.

Die Zellagen im Strat. granulosum und Strat. spinosum
sind vermehrt.

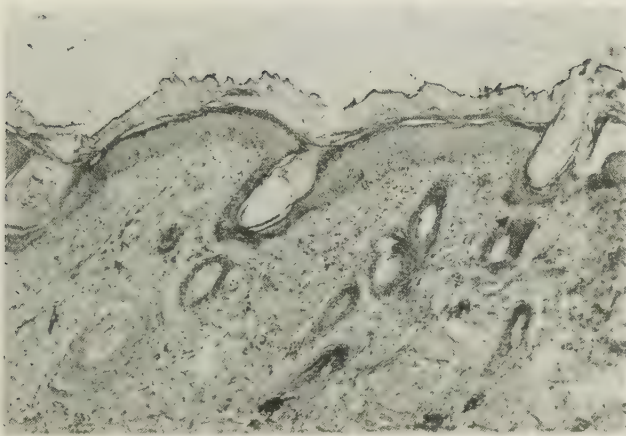


Abb. 2

Steinkohlenteer-Applikation, 9. Vers.Tg.

HE-Schnitt, Vergr. 88 fach.

Die Verhornung ist leicht hyperorthokeratotisch. Die supraseboglandulären Follikelportionen sind etwas verbreitert und teilweise mit orthokeratotischem Hornmaterial angefüllt.

Steinkohlenteer

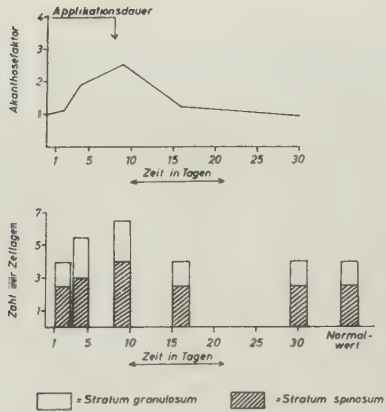


Abb. 3

Akanthosofaktor und Vermehrung der Zellagen nach Steinkohlenteer-Applikation über 8 Tage.
Graphische Darstellung.

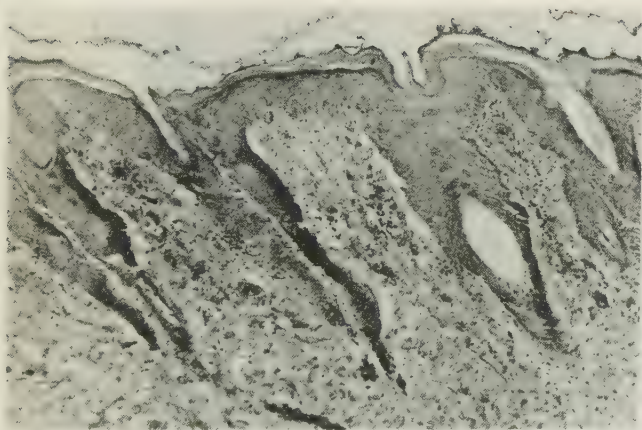


Abb. 4

Birkenholzteer-Applikation, 4. Vers.Tg.

HE-Schnitt, Vergrößerung 88 fach.

Neben einer geringgradigen interfollikulären Akanthose sieht man besonders akanthotisch veränderte Follikelostien und vereinzelt Rundzelleninfiltrate im Gefäßbereich des oberen Korioms.

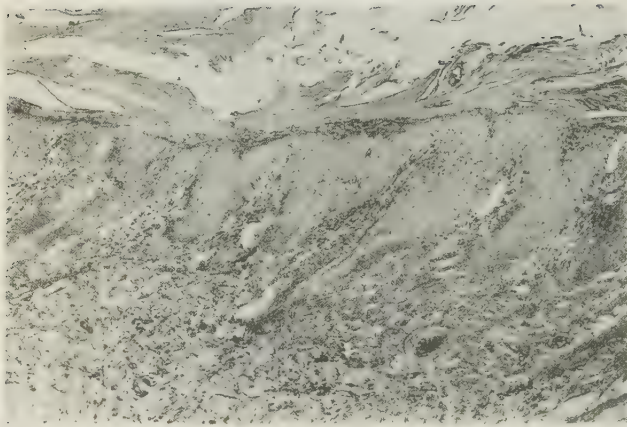


Abb. 5

Birkenholzteer-Applikation, 9. Vers. Tg.

HE-Schnitt, Vergr. 88 fach.

Die akanthotischen Veränderungen der Follikelwände nehmen nahezu den gesamten Bereich der Epidermis ein, so daß die Messung der Epidermisbreite sehr auf Schwierigkeiten stößt.

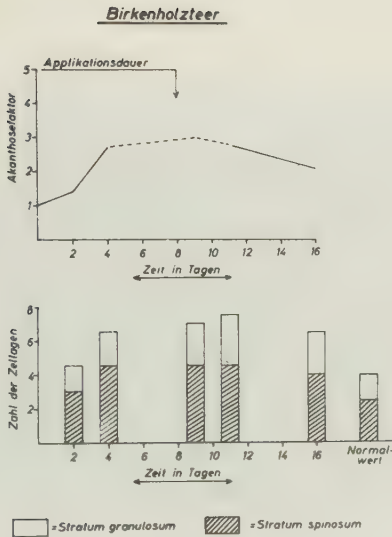


Abb. 6

Akanthosefaktor und Zahl der Zellagen nach Birkenholzteer-Applikation über 8 Tage.
Graphische Darstellung. Der Akanthosefaktor am 9. Vers.Tg. ist ungenau.

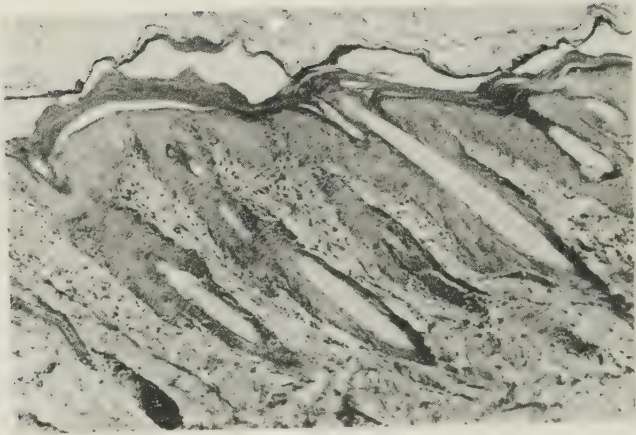


Abb. 7

Applikation von Buchenholzteer, 4. Vers. Tg.

HE-Schnitt. Vergr. 88 fach.

Die Verhornung ist orthokeratotisch. Die Epidermis ist schon stark verbreitert, ebenso die Follikel. Sie stehen relativ dicht nebeneinander.



Abb. 8

Buchenholzteer-Applikation, 9. Vers. Tg.

HE-Schnitt. Vergr. 88 fach.

Das auffälligste ist eine äußerst stark ausgeprägte Hyperkeratosis. Sonst ist das histologische Bild dem am 4. Vers. Tg. nach Birkenholzteer-Applikation ähnlich.

Buchenholzteer

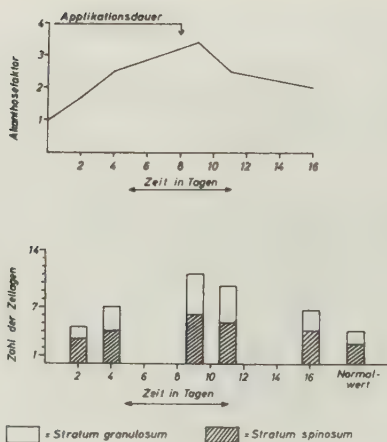


Abb. 9

Akanthosfaktor und Zahl der Zellagen nach Buchenholzteer-Applikation über 8 Tage.
Graphische Darstellung.

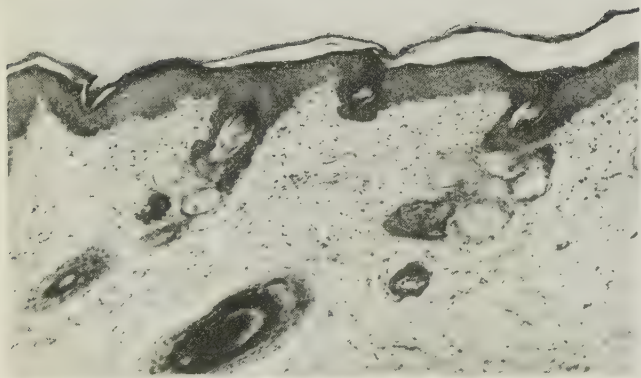


Abb. 10

Applikation von Ichthyol, 4. Vers. Tg.

HE-Schnitt. Vergr. 88 fach.

Die Epidermis ist überall gleichmäßig verdickt.
Im oberen und mittleren Korium befindet sich ein
relativ dichtes und diffuses leukocytäres und
lymphocytäres Infiltrat.

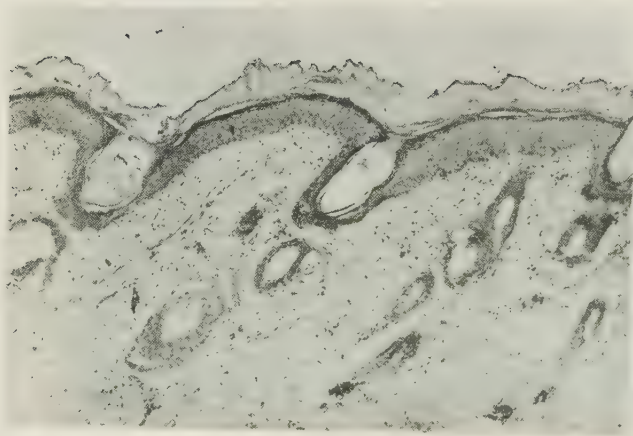


Abb. 11

Ichthyol-Applikation, 9. Vers. Tg.

HE-Schnitt. Vergr. 88 fach.

Es bestehen kaum Unterschiede zwischen dem 4. und 9. Vers. Tg. Die Zahl der Zellagen hat nicht weiter zugenommen.

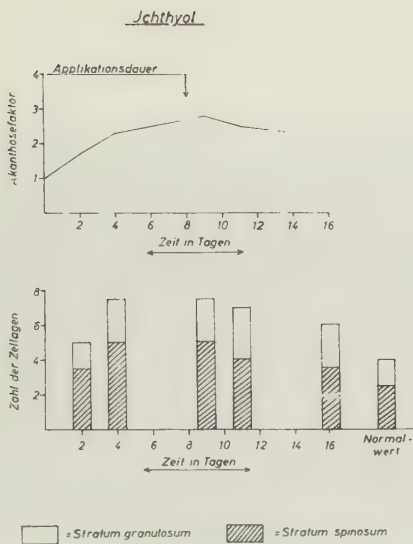


Abb. 12

Akanthosefaktor und Zahl der Zellagen nach Applikation von Ichthyol über 8 Tage.
Graphische Darstellung.



Abb. 13

Applikation von Tumenolammonium, 4. Vers. Tg.

HE-Schnitt. Vergr. 88 fach.

Die Epidermis ist verbreitert und die Zahl der Zellagen im Strat. granulosum und Strat. spinosum vermehrt. Die Oberfläche wirkt leicht papillomatös.

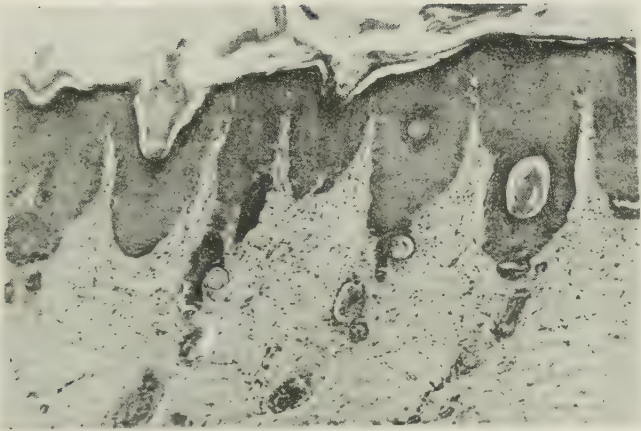


Abb. 14

Die Tumenolammonium-Applikation, 9. Vers.Tg.

HE-Schnitt. Vergr. 88 fach.

Die Follikel sind stark verbreitert und ihre Dicke entspricht im Durchschnitt der der interfollikulären Epidermis. Die Blutgefäße im Korium sind stark erweitert und blutgefüllt.

Tumenolammonium

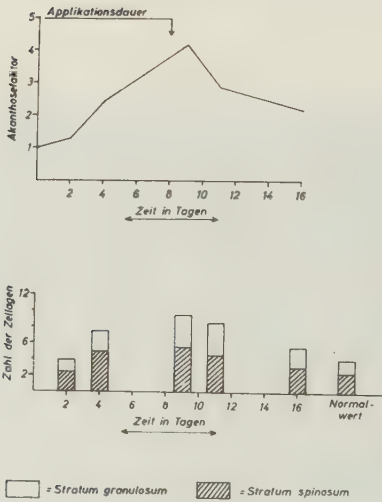


Abb. 15

Akanthosfaktor und Zahl der Zellagen nach Applikation von Tumenolammonium über 8 Tage.

Graphische Darstellung.



Abb. 16

Brillantgrün-Applikation, 2. Vers. Tg.

HE-Schnitt. Vergr. 88 fach.

Im gesamten Bereich des Excitantes ausschl. in Höhe der Follikelmündungen besteht Pustelbildung. Es ist eine beginnende Destruierung der epidermalen Struktur durch Leukocytenwanderungen zu erkennen.

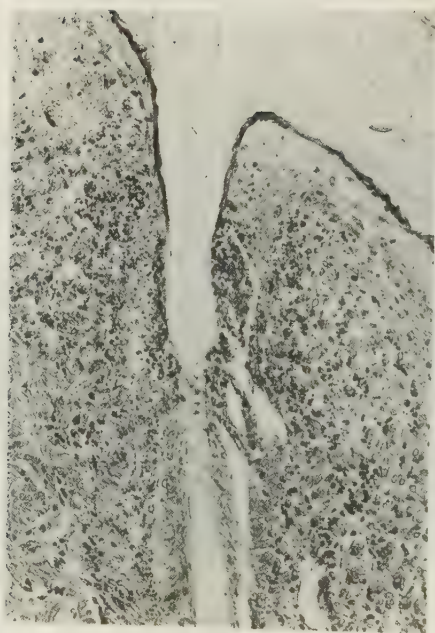


Abb. 17

Brillantgrün-Applikation, 2. Vers. Tg.

HE-Schnitt. Vergr. 224 fach.

Beiderseits an korrespondierenden Stellen im Bereich
der Follikelostien lokalisiert befinden sich Pusteln.

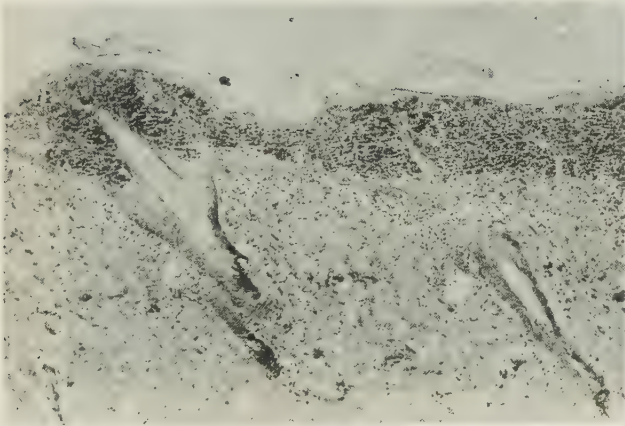


Abb. 18

Applikation von Brillantgrün, 4. Vers. Tg.
HE-Schnitt. Vergr. 88 fach.

Es hat sich ein breiter aus Leukocyten und Leukocyten-
trümmern zusammengesetzter Streifen gebildet, der an
seiner Oberfläche eine nekrotische Epidermis trägt.
Auf dem Boden der Veränderung ist eine dünne wahr-
scheinlich neu gebildete Epidermis fast überall vor-
handen.



Abb. 19

Brillantgrün-Applikation, 9. Vers. Tg.

HE-Schnitt. Vergr. 88 fach.

Im Bereich des Strat. corneum befindet sich ein teilweise abgestoßenes Band der dichtgelagerten Kernreste. Die Epidermis ist überall verdickt.

Brillantgrün

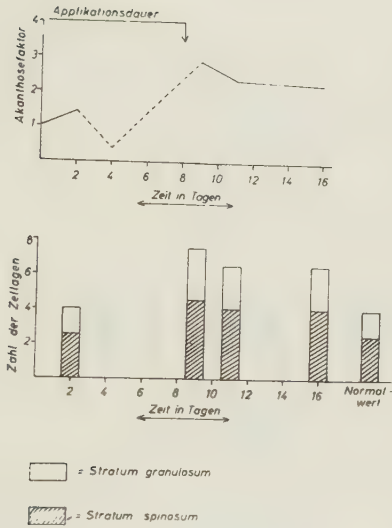


Abb. 20

Akanthosiefaktor und Zahl der Zelllagen nach Applikation von Brilliantgrün über 8 Tage.

Graphische Darstellung.

Der Akanthosiefaktor am 4. Versuchstag ist ungenau.

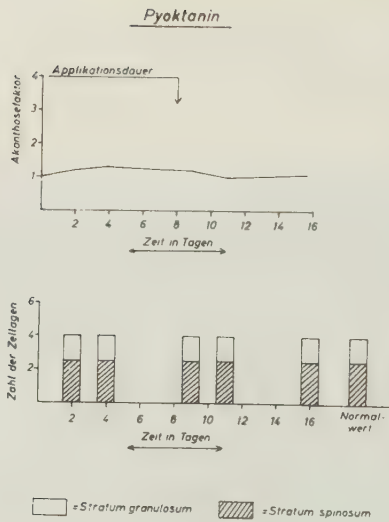


Abb. 21

Akanthosfaktor und Zahl der Zellagen nach Pyoktanin-Applikation über 8 Tage.
Graphische Darstellung.

VII. Literaturverzeichnis

=====

- BERN, H., J. ELIAS, P. PICKET, P. POWERS u.M. N. HARKNESS : The influence of vitamin A of the epidermis. Amer. J. Anat. 96, 419 (1955)
- BERRES, H.H. : Morphologische Veränderungen der Meer-schweinchenhaut nach Salbeneinwirkung. Arch.Derm.Syph. (Berl.) 194, 259 (1952)
- BERRES, H.H. : Morphologie und Genese der Hautver-änderungen durch Salben. 1.Mitteilung. Arch. klin. exp. Derm. 203, 541 (1956)
- BERRES, H.H. : Morphologie und Genese der Hautver-änderungen durch Salben. 2.Mitteilung. Arch. klin. exp. Derm. 203, 556 (1956)
- BRAUN-FALCO, O. : Histologische und histochemische Ver-änderungen in Psoriasisherden unter enteraler Triamcinolon-Behandlung. Acta histochem. 8. Bd. S. 350
- BRUN, R., E. BUJARD u. W. JADASSOHN : Effet de divers onguents sur l'épiderme du cobaye. Dermatologica (Basel) 111, 107 (1955)
- BRUN, R., E. BUJARD u. W. JADASSOHN : De l'influence du mode de préparation sur le pouvoir acanthogène d'un onguent. Dermatologica (Basel) 113, 35 (1956)
- BRUN, R., BUJARD u. W. JADASSOHN : Effet acanthogène d'acides et alcools aliphatiques appliques sur le flanc du cobaye. Dermatologica (Basel) 115, 35 (1957)
- BUCHERER, H. TH. : Lehrbuch der Farbenchemie Verlag Otto Spanner, Leipzig 1914
- BUJARD, E., R. BRUN, W. JADASSOHN, E. CHERBULICZ, R. PAILLARD et P. GAUDIN Action caryoclasique de quelques dérivés de la colchicine et de la podophylline au niveau de la tétine du cobaye. Schweiz. Z. allg. Path. 14, 612 (1951)
- BUJARD, E., R. BRUN, R. FIRMEINICH, R. PAILLARD et P. GAUDIN : Schweiz. Z. allg. Path. 14, 604 (1951), zit. nach SCHAAF, F. u. F. GROSS.

12. BUJARD, E., W. JADASSOHN
et R. PAILLARD : Action de quelques hydrocarbures
sur l'épiderme.
Dermatologica (Basel) 106, 161 (1953)
13. BUJARD, E., W. JADASSOHN
et R. BRUN : De l'effet prolongé d'une seule
application locale d'un oestrogène
sur la tétine du cobaye mâle.
Dermatologica (Basel) 110, 232 (1955).
14. BUJARD, E., R. BRUN et
W. JADASSOHN : Experiences sur l'acanthose chez le
cobaye.
Dermatologica (Basel) 114, 171 (1957)
15. FLEGEL, H. : Silikone als Salbengrundlagen
Dtsch-Gesundh.-Wes. 1956, S. 523
16. GAUDIN, P. : Akanthose par chrysarobine, vaseline
et frottement
Dermatologica (Basel) 97, 208 (1948)
17. HAUSSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der
Toxikologie
V.E.B. Georg Thieme, Leipzig (1960)
18. HEITE, H.J. u. F. ROMMEL: Über den Einfluß von Hydrocortison
bzw. Prednisolon auf die experimentell
Akanthose.
Derm. Wschr. 138, 1005 (1958)
19. HEITE, H.J., M. LUDWIG,
u. R. PLAUT : Kritik des Begriffes Akanthosefaktor.
Dermatologica (Basel) 118, 27 (1959)
20. HEITE, H.J. u.
Chr. ULRICH : Epidermisdicke, Zellzahl und Mitoserat
in der Meerschweinchenhaut unter dem
Einfluß verschiedener Röntgenbestrah-
lungsbedingungen.
Arch.klin. exp. Derm. 210, 625 (1960)
21. HEITE, H.J. u. H.J. KOCH: Über die experimentelle Akanthose unter
einer luftdichten Kapsel.
Arch. klin. exp. Derm. 212, 363 (1961)
22. HEITE, H.J. u. K. RITTER: Fehlerkritische Studie zur Messung
der Epidermisbreite beim Akanthosetest.
Dermatologica (Basel) 124, 406 (1952)
23. HONDARA, M. : Histologische Untersuchung über die
Wirkung des Chrysarobins.
Mh. parkt. Derm. 31, 261 (1900)

- HUSSONG, J. : Klinische Erfahrung mit Silikonsalbe.
Medizinische 1955, 1477
- Ichthyol-Gesellschaft
Cordes, Hermann & Co. : Folia Ichthyolica, Heft 7, 75 Jahre
Ichthyoltherapie.
- JADASSOHN, W., E.
UELINGER u.H.E.FIERZ Über die Wirkung von weiblichen Sexual-
hormonen auf das Epithel der Meer-
schweinchenzitze ("Akanthogene Hormon-
wirkung").
Schweiz. med. Wschr. 71, 6 (1941)
- JADASSOHN, W. : Zur Wirkung von Chrysarobin auf die
Haut.
Schweiz. med. Wschr. 74, 1143 (1944)
- JADASSOHN W., E. BUJARD Dermosifilografo Suppl. zu Band 25,
R.FIRMENICH u.H.ISLER 48 (1950), zit. nach SCHAAF, F. u.
F. GROSS.
- LEONARDI, G. : Stand der Fermentforschung auf dem
Gebiete der Dermatologie.
Arch. klin. exp. Derm. 211, 75 (1960)
- MIESCHER, G. : Beiträge zur Ekzemfrage.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 173, 117
(1936)
- MÖLLER, K.O. : Pharmakologie.
Verlag B. Schwabe & Co., Basel/
Stuttgart (1961)
- OBERSTE-LEHN, H. u.
F. W. WIEMANN : Die Meerschweinchenhaut als dermatolo-
gisches Testobjekt.
Arch. klin. exp. Derm. 209, 539 (1959)
- PAETZOLD, O. H. : Südwestd. Derm. Vereinigg., 86
Tagung am 28./29.4.1962 in Frankfurt/
Main. Ref.: Derm. Wschr. 147, 511 (1963)
- PERUTZ, A. : Die Pharmakologie der Haut.
In Jadassohn, J.: Handb. d. Haut- u.
Geschl.-Kr. Band 5/1, S. 1. Berlin:
Springer 1930.
- PINKUS, H. : Examination of the epidermis by the
strip method. II Biometric data on
regeneration of the human epidermis.
J. invest. Derm. 19, 431 (1952)

36. RIEHL, G. : Diagnostik der Hautkrankheiten.
In Jadassohn, J.: Handb. d. Haut- u.
Geschl.-Kr. Band 4/3, S. 176, Berlin:
Springer 1932.
37. SABELLA, J. D., A. HAWARD, H.A. BERN,
A. RAIMAND u.R.H.KAHN: Effect of locally applied vitamin A and
estrogen on rat epidermis. Proc.Soc.Exper.Biol. Med. 76, 499 (1951)
38. SALFELD, K. : Unpublished in a personal communication
form Prof.O.Braun-Falco. Zit.nach
Jarett, A. u.R. J. C. Spearman:
Histochemistry of the skin. Psoriasis.
ed. The English Universities Press.
LTD. (1964)
39. SCHAAF, F. u. F. GROSS:Die Reaktion der Haut gegenüber äußerlich
applizierten Stoffen.
Dermatologica (Basel) 106,170 (1953)
40. SCHAAF, F. u. F. GROSS:Tierexperimentelle Untersuchungen mit
Salben und Salbengrundlagen.
Dermatologica (Basel) 106, 357 (1953).
41. SCHAAF, F. : Die Epidermisverbreiterung im Tier-
experiment.
Derm. Wschr. 139, 297 (1959)
42. SIEMENS, H. W. : Allgemeine Diagnostik und Therapie
der Hautkrankheiten.
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-
Heidelberg 1952.
43. SINGELMANN, J. : Inaug.-Diss. Kiel 1957, zit. nach
Oberste-Lehn, H. u. F. W. Wiemann.
44. STEIGLEDER, G.K. : Histochemische Untersuchungen im
psoriatischen Herd über Oxydation,
Reduktion und Lipoidstoffwechsel.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 194, 296 (1952)
45. STEIGLEDER, G. K. : Die Struktur der Haut als Grundlage
ihrer Leistung und Erkrankung.
In: Handb. der allg. Path., Band 3/2,
S. 539 (1960). Hrsg. von F. Roulet.
46. STEIGLEDER, G. K. : Histochemische Untersuchungen bei
Psoriasis, Neurodermitis und allergischer
Kontaktdermatitis.
X. Internat. Cong. Derm. London, 1962.

- STUDER, A. u. J. R.
FREY : Wirkung von Cortison auf die ruhende
und die mit Vitamin A oder Testeron-
propionat zur Proliferation gebrachte
Epidermis der Ratte.
Dermatologica (Basel) 104, 1 (1952)
- UNNA, P. G. : Ekzem.
Handb. d. Haut- u. Geschl.-Kr.,
Band 2, S. 169. Hrsg. von Mracek.
Verlag Alfred Holder, Wien (1905)
- VONKENNEL, J. : Die Bedeutung der Salbengrundlagen
für die Therapie und Kosmetik.
Dtsch. Apoth.-Ztg. 91, 776 (1951)
- VONKENNEL, J. : Experimentelle Ergebnisse und praktische
Erfahrungen von verschiedenen Salben-
Grundlagen.
Pharm. Ztg. (Frankfurt) 89, 310 (1953).
- VONKENNEL, J. : Die Silicone in Medizin, Pharmazie
und Lebensmittelindustrie, zit. nach
Leiss, Fr. u. K. Peter.
- WECK de, A. u. BRUN : De l'eczema expérimental.
Dermatologica (Basel) 114, 91 (1957)
- WERLE, H. : Über den Effekt von Enzyminhibitoren
auf die Epidermisdicke geprüft im Akan-
thosetest.
Inaug.-Diss. Mainz (1961)
- WOLF, J. : Das Oberflächenrelief der Haut.
Z. mikr.-anat. Forsch., 47, 351 (1940)

Lebenslauf

Am 29. Okt. 1935 wurde ich, Fritz Orth, als ältester Sohn des Zahnarztes, Dr. Heinz Orth, und dessen Ehefrau Annemarie, geb. Finkelde, in Treysa, Kr. Ziegenhain, geboren.

Im Herbst 1942 wurde ich in Treysa in die hiesige Volksschule eingeschult, die ich bis Herbst 1946 besuchte. Nach bestandener Aufnahmeprüfung wurde ich vom Realgymnasium Treysa übernommen. Ich durchlief die Unter- und Mittelstufe bis Obertertia und besuchte anschließend die Freie Waldorfschule in Marburg, wechselte nach einem Jahr in die Oberstufe der Freien Waldorfschule Kassel über und bestand dort am 16. 3. 1956 das Abitur.

Mit dem Sommersemester 1956 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Philipps-Universität in Marburg. Am 29. April 1959 bestand ich das Physikum und am 8. Febr. 1962 das Staatsexamen.

Nachdem ich ein Jahr in der Dermatologischen Klinik in Marburg mit den Versuchen meiner Doktorarbeit beschäftigt war, trat ich am 1. März 1963 als Assistent in die Praxis meines Vaters in Treysa ein, in der ich heute noch tätig bin.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:
Beckmann, Büsing, Dimroth, Gedigk, Grabowsky,
Hamm, Hartmann, Heite, Hennis, Hering, Heuser,
Hornung, Janke, Linzbach, Mahr, Maurath,
Niessing, Nieth, Pantke, Petry, Prinz, Quecke,
Rollhäuser, Rosemann, Schlegel, Schmid,
Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Voigt,
Walcher.

Herrn Prof. Dr. med. O. Braun - Falco
und Herrn Doz. Dr. Dr. K. Salfeld möchte
ich für die Überlassung des Themas, für die
Anleitung zur wissenschaftlichen Arbeit
und für die Arbeitsmöglichkeiten an der
Dermatologischen Universitätsklinik
hiermit ganz besonders danken.

